

番号	影響011
大項目	胎児影響
中項目	胎内被ばく
小項目	脳
タイトル	放射線の中樞神経系発生への影響 Effects of X-irradiation on the development of the mouse cerebral cortex
キーワード	胎内被ばく、低線量放射線、大脳皮質、小脳皮質、神経細胞移動
概要	
<p>広島・長崎で妊娠中期に胎内被ばくした生存者に精神遅滞の人が見られた。その約80%は胎生8~15週に、残りの20%は胎生16~25週に被ばくした人である。</p> <p>妊娠マウスに低線量放射線を照射し、胎児期被ばく大脳皮質形成障害による精神遅滞発生機構の解明を行った。マウスの大脳発生過程では、神経細胞は胎齢14日目から19日目にかけて脳室周辺（脳室帯）から中間帯を経て大脳皮質原基へと移動し、出生後は主に皮質第IV層に集積する。胎生中期（胎齢14日/16日）の0.25, 0.5, 1.0 GyのX線照射では神経細胞の移動の遅滞（皮質における神経細胞分布の乱れ）が生じた。胎齢14日から3日間、0.1, 0.3, 0.94 Gy/日の線量率でのガンマ線の照射では、大脳皮質における神経細胞分布の乱れが見られた。これらの神経細胞分布の乱れは、生後2週齢や3週齢よりも8週齢において改善される傾向を示した。</p> <p>一方、小脳では外顆粒層の顆粒神経細胞は出生後に内側に移動し、内顆粒層に到達する。この顆粒神経細胞の動態を指標に小脳の発生に対する放射線の影響を調べた。2 Gyの照射では顆粒神経細胞の移動の遅滞、分布の異常、顆粒神経細胞の死が誘導された。</p>	
詳細	
<p>広島・長崎で妊娠中期に胎内被ばくした生存者に精神遅滞の人が見られた。重度精神遅滞は2 Gyを超えると直線的な増加が見られ、その約80%は胎齢8~15週に、残りの20%は胎齢16~25週に被ばくした人達で、放射線による中樞神経系の発生障害によるものと考えられる。</p> <p>マウスを用い、低線量放射線を照射して、胎児期の被ばくによる大脳皮質形成障害、新生児期の被ばくによる小脳皮質形成障害の発生機構の解明を行った。</p> <p>マウスの大脳発生過程では、神経細胞は胎齢14日から19日にかけて脳室周辺（脳室帯）から中間帯を経て大脳皮質原基内側、大脳皮質原基外側へ、さらに一部は辺縁層へと移動する。出生後の大脳皮質では神経細胞は主に皮質第IV層に集積している。</p> <p>1. 妊娠14日目の母マウス（BC3F1）にBrdU（bromodeoxyuridine）を腹腔内投与し、その1時間後に0.1, 0.25, 0.5, 1 GyのX線を照射し、胎齢17日、生後2週齢、3週齢および8週齢時に大脳を固定し、BrdU標識神経細胞の分布を調べた。胎齢17日では、0.25, 0.5, 1 Gy照射群では脳室帯や中間帯に分布する細胞が多く、皮質原基外側部分では少なかった。すなわち、神経細胞の移動が抑制されたことを示している。生後2~3週齢においても有意に神経細胞の移動の遅れがみられた。しか</p>	

し、8週齢では神経細胞分布の乱れは、2週齢や3週齢に比べて改善される傾向を示した。同様の変化は0.1 Gy 群でも傾向が見られ、低線量放射線は神経細胞の移動の抑制を引き起こすことが示唆された。(図1)

2. 胎齢16日のマウスに0.1, 0.25, 0.5, 1 GyのX線を照射して、胎齢17日、生後2週齢、3週齢および8週齢時に大脳を観察した結果では、胎齢14日時照射群に比べてその影響は小さかった。
3. 胎齢14日目から17日までの3日間、0.1, 0.3, 0.94 Gy/日の線量率でガンマ線を照射し、胎齢17日と生後3週齢、8週齢時の大脳を調べた。0.94 Gy/日(総線量:2.8 Gy)群では神経細胞の移動の遅滞が見られた、3週齢では照射群と非照射対照群で標識細胞の分布に有意の違いが見られ、8週齢では0.1 Gy/日(総線量:0.3 Gy)群と0.3 Gy/日(総線量:0.9 Gy)群は非照射対照群に比べて標識細胞の分布の違いは見られなかったが、0.94 Gy/日照射群は依然として有意な相違が見られた。この結果は、低線量率での出生前の被ばくにより大脳発生における神経細胞の移動が影響されることを示している(図2)。
4. 次に、小脳における放射線被ばくの影響を調べた。生後6日齢のマウス(BC3F1)に0.5, 1, 2 GyのX線を照射し、4日後、2週間後および4~6週間後に小脳を固定しBrdU標識細胞の分布を調べ、神経細胞の移動と分布を調べた。小脳の顆粒神経細胞は生後6日から10日目頃にかけて、外顆粒層から分子層、プルキンエ細胞層、内顆粒層外側部分、内顆粒層内側部分へと移動する。2 Gy照射群では、照射後4日目ではプルキンエ細胞層や内顆粒層外側部分に分布する細胞が多く、内顆粒層内側部分への分布は有意に少なかった。この傾向は照射後2週間および4~6週間後でも変わらなかった。1 Gy照射群では照射4~6週間後には内顆粒層内側部分での標識細胞は減少していたが、内顆粒層外側部分、プルキンエ細胞層では増加していた。0.5 Gy照射群では分布に有意の相違はなかったが、照射2週間後には内顆粒層内側部分での標識細胞の割合は少なかった。小脳における単位面積当たりの標識細胞数は、時間と線量と共に減少した。この結果は、2 Gyの照射では顆粒神経細胞の移動の遅滞、分布の異常、顆粒神経細胞の死が誘導されることを示した。(図3)。

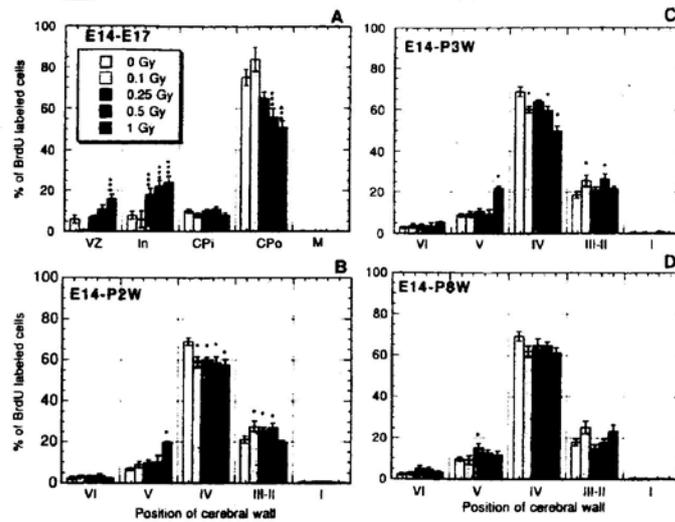


図1. 胎齢 14 日に 0.1, 0.25, 0.5, 1 Gy の X 線を照射したマウスの (A) 胎齢 17 日目、(B) 生後 2 週目、(C) 3 週目および (D) 8 週目の BrdU 標識細胞の大脳皮質各層における分布。(A) VZ (脳室帯)、In (中間帯)、CPi (大脳皮質原基内側)、CPo (大脳皮質原基外側)、M (辺縁層); (B-D) VI、V、IV、II-III、I 各層ごとの標識細胞の割合。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$  vs 0 Gy.

(伏木他：放射線科学 42, Suppl. (1999) より)

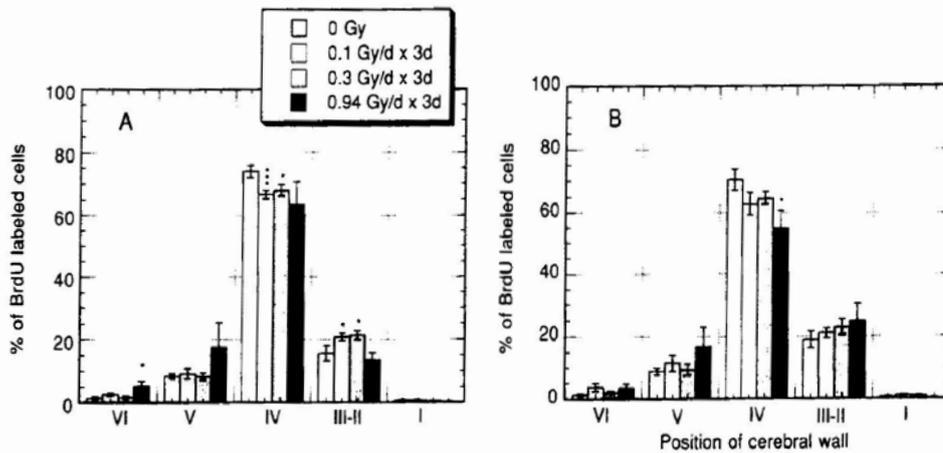
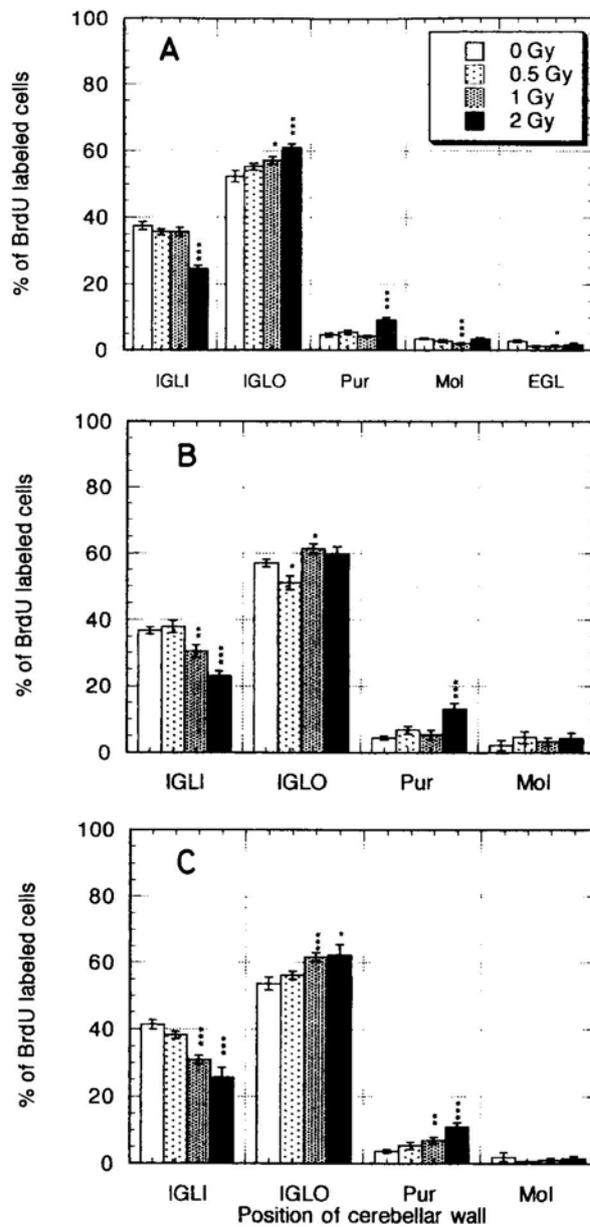


図2. 胎齢 14 日から 3 日間、0.1, 0.3, 0.94 Gy/日の線量率でガンマ線を照射したマウスの (A) 生後 3 週齢および (B) 8 週齢目の BrdU 標識細胞の大脳皮質各層における分布。VI、V、IV、II-III、I 各層ごとの標識細胞の割合。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$  vs 0 Gy.

(伏木他：放射線科学 42, Suppl. (1999) より)



(Toguchi, H.Y et al: J. Radiat. Res. 39 (1998) より)

図3. 6日齢に0.5, 1, 2 GyのX線を照射したマウスの(A)4日後、(B)2週間後、(C)4~6週間後のBrdU標識細胞の小脳皮質各層における分布。IGLI(内顆粒層内側部分)、IGLO(内顆粒層外側部分)、Pur(プルキンエ細胞層)、Mol(分子層)、EGL(外顆粒層)における標識細胞の割合。t-検定による対照群の信頼限界との有意な相違：\*95%、\*\*98%、\*\*\*99%。

## 文献

1. Fushiki S, Hyodo-Taguchi Y, Kinoshita C, Ishikawa Y, Hirobe T.: Short- and long-term effects of low-dose prenatal X-irradiation in mouse cerebral cortex, with special reference to neuronal migration. *Acta Neuropathol.* 93: 443-449, 1997.
2. E Hyodo-Taguchi Y, Fushiki S, Kinoshita C, Ishikawa Y, Hirobe T.: Effects of continuous low-dose prenatal irradiation on neuronal migration in mouse cerebral cortex. *J. Radiat. Res.* 38: 87-94, 1997.
3. Hyodo-Taguchi Y, Fushiki S, Kinoshita C, Ishikawa Y, Hirobe T.: Effects of low-dose X-irradiation on the development of the mouse cerebellar cortex. *J. Radiat. Res.* 39: 11-19, 1998.
4. 伏木信次、田口泰子、木下周子、石川裕二、広部知久：胎生期放射線照射による大脳皮質形成障害。放射線科学 42 (Suppl)：162-168、1999.
5. 広部知久、石川裕二、田口泰子、伏木信次：発生過程における中枢神経系等の組織構築とその放射線損傷に関する研究。特別研究「放射線被ばくのデトリメントとその修飾因子に関する生物学的調査研究」最終報告書、pp.32-34、1999.