

**Changes of aggressive behavior and brain serotonin turnover after very low-dose X-irradiation of mice**

低線量 X 線照射後のマウスでの攻撃性行動の変化と脳内セロトニン代謝回転の変化

Miyachi Y<sup>1</sup>, Kasai H<sup>2</sup>, Ohyama H<sup>3</sup> and Yamada T<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Biology, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1,  
Chiba 260, Japan.*

<sup>2</sup>*Biology Division, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1 Thukiji,  
Chuo-ku, Tokyo 104, Japan*

<sup>3</sup>*Divisions of Radiation Health and Biology, National Institute of Radiological  
Sciences, Anagawa 4-9-1, Chiba 260, Japan*

Neuroscience Letters 1994; 175: 92-94.

翻訳者 東京理科大学 名誉教授 小島周二

## 要旨

雄マウスでは、集団からの孤立により強迫的な攻撃的行動を誘発し、脳のセロトニン代謝回転が顕著に低下することが良く知られている。マウスにおける孤立による攻撃性は、人間の邪魔された行動をよりよく理解するための手段としてよく使用されて来た。低線量の X 線 (0.05-0.15Gy) を全身照射 7~10 日後には、孤立により誘発された攻撃性が観察された雄の ICR マウスは徐々に落ち着き、非常におとなしくなることがわかった。しかしながら、高線量 (0.2 ~0.35Gy) では、この様な効果の誘発はみられなかった。さらに、マウスの行動に対する上記低線量 X 線照射の効果のメカニズムを検討し、脳の生化学的变化に関するデータも得た。即ち、攻撃的行動に関連することが知られている脳内セロトニン代謝回転は 0.05 及び 0.15Gy の X 線照射マウスでは対照 (攻撃性マウス) 群と比較してより速かった。

キーワード：放射線ホルミシス、低線量 X 線、攻撃的行動、セロトニン代謝、集団からの孤立、刺激効果

## 序論

近年、X線ストレスのホルミシス効果が注目されている。「ホルミシス」とは、毒性物質の高用（線）量では抑制的に作用するが低線量での刺激的に作用する現象をいう [5,6,8]。この用語は刺激効果に限定される必要はないが、低用（線）量で誘導され、高用（線）量での毒性作用からの外挿では予測できない生理学的作用である。X線も毒性物質として分類することができる。低線量放射線影響の研究の過程で、私達は低線量のX線を照射されたマウスでみられた攻撃性は減少する傾向があることを見出した。即ち、居住マウスが自分のケージに侵入する他のマウス攻撃（咬みつき行動）を用いて、低線量X線全身曝露の影響を定量的に検討し、この攻撃性が低下することを発見した。

ケージ内で6週間飼育されているICRマウス（雄性）は、外部環境から刺激を与えることで、活動亢進期を経て攻撃的になる。この攻撃性を与えたマウスにX線装置（Shimazu Shin-ai No.7, 20mA, 0.5mmCu + 0.5mmAl フィルータ, 200kVp、線量率0.02Gy/min）を用いてX線を総線量0.05、0.15、0.25及び0.35Gy 全身照射した。なお、このマウスへの照射は無麻酔下で実施した。試験日に、攻撃性負荷実験群（マウス3匹/ケージ）ケージに非照射マウスを入れ、ビデオカセットレコーダーシステムを用いて咬みつき行動を5分間記録した。観察行動は、（1）侵入しマウスに与えられた咬傷の数、及び（2）攻撃潜伏期間：侵入マウスに対する最初の攻撃までの時間、とした。統計解析は、マン・ホイットニーU検定（各試験日の照射対偽対照）によって行った。また、ビデオテープは、動物の実験内容を知らない二名の観察者によって採点された。

## 結果・考察

表1に示す様に、0.05Gy 照射群の咬傷数は照射後の経過時間と共に徐々に低下し、照射後10日目に対照のそれより有意に低いレベルを示した ( $P < 0.02$ )。線量を0.15Gyに上げると、咬傷数はより低下した。攻撃的行動の有意な低下は照射後7日目にすでにみられ、10日目で最も顕著であった。さらに、0.05Gy又は0.15Gy 照射マウスは非照射マウス群と比較して攻撃潜時間の延長を示した。しかしながら、照射X線の線量をさらに0.25~0.35Gyに増加させると、これらの攻撃性抑制効果は得られなかった。これらの結果は、攻撃性の低下がある特定の低線量域に限定されており、線量とは正の相関を示さないことが示

唆され

表1 低線量X線照射の攻撃性（咬む回数）に対する抑制効果

た。

照射後の期間 実験群	Day 3	Day 7	Day 10	Day 14
<b>正常対照群</b> 咬む回数（回） 咬む迄の時間（分）	14.0 ± 3.6 直ちに	13.5 ± 3.6 直ちに	12.5 ± 3.6 直ちに	12.7 ± 4.1 直ちに
<b>攻撃性+0.05Gy 群</b> 咬む回数（回） 咬む迄の時間（分）	10.5 ± 4.3 直ちに	7.5 ± 3.0 0.7 ± 0.3	6.6 ± 2.6** 1.2 ± 0.3**	9.9 ± 3.7 直ちに
<b>攻撃性+0.15Gy 群</b> 咬む回数（回） 咬む迄の時間（分）	8.0 ± 3.5 直ちに	5.9 ± 1.6** 1.5 ± 0.4**	4.6 ± 1.5*** 2.0 ± 0.5***	7.1 ± 2.7 直ちに
<b>攻撃性+0.25Gy 群</b> 咬む回数（回） 咬む迄の時間（分）	12.0 ± 3.3 直ちに	12.6 ± 3.7 直ちに	12.6 ± 2.9 直ちに	14.2 ± 4.3 直ちに
<b>攻撃性+0.35Gy 群</b> 咬む回数（回） 咬む迄の時間（分）	12.8 ± 4.4 直ちに	13.9 ± 3.1 直ちに	13.0 ± 4.1 直ちに	18.5 ± 3.0 直ちに

\*\*P<0.02 VS 攻撃性対照群; \*\*\*P<0.01 VS 攻撃性対照群;

齧歯類で孤立誘発攻撃性には、脳のセロトニン（5-ヒドロキシトリプタミン、5-HT）代謝が関連していることが知られている[9,10]。そこで、次に脳 5-HT の代謝回転速度の変化を検討した。攻撃的及び非攻撃的マウスにおける 5-HT の代謝回転速度は Valzelli の方法に従い、阻害剤であるパルギリン（N-ベンジル-N-メチル-2-プロピニルアミン）を腹腔内投与（100 mg/kg）することでモノアミンオキシダーゼ活性を遮断し検討した [9,10]。非攻撃性マウスは対照群ケージ内マウス（3匹/ケージ）より無作為に取出した。顕著に攻撃性の低下がみられたマウスは照射後 8 日目に断頭、直ちに全脳を 5 容量 1 M 過塩素酸でホモジナイズし、遠心分離した。電気化学検出器と連結した高速液体クロマトグラフィーにより上清を分析した [ESA Inc., 分析セル、モデル 5011、検出器 1 (5V)、検出器 2 (25V)。ガードセル、モデル 5020 (35V)]。電流は検出器 2 でモニターした [4]。表2に示す様に、この阻害剤は攻撃的動物よりも非攻撃の方がはるかに速く脳 5-HT 濃度を増加させた。0.05 及び 0.15 Gy の X 線照射後のマウス脳内 5-HT 濃度は、非攻撃的対照群マウスのレベルに回復した。これらの結果から、低線量 X 線照射は 5-HT 代謝回転を含む脳内生理に作用し、攻撃性の低下をもたらしたと結論付けることができる。

この研究の最も重要な発見は、国際放射線防護委員会 (ICRP) が推奨する職業被ばくの年間線量限度範囲である 0.05Gy を含む低線量域での超低線量 X

線によるマウスの攻撃性の顕著な低下である。さらに本研究で他に興味深い発見は、攻撃する放射果が特定(0.05~

表2 MAO阻害薬投与後の脳内セロトニン濃度レベル回復に対する低線量X線照射の影響

実験群	MOA阻害薬処理後のセロトニン含量
正常対照群	2.2 ± 0.2 (n = 6)
攻撃性群	1.5 ± 0.2 (n = 8)
攻撃性群 + 0.05Gy X線照射群	1.9 ± 0.1* (n = 8)
攻撃性群 + 0.150Gy X線照射群	2.2 ± 0.2** (n = 8)

\*P<0.05 VS 正常対照群; \*\*P<0.02 VS 攻撃性対照群

性行動に対線の抑制効の低線量域  
0.15 Gy)

内でのみ認められるが、比較的高線量(0.25~0.35Gy)では認められないことである。一般に、放射線の生物学的影響は線量と正の相関があるが、本研究で示された効果は、そのような典型的な用量-効果の関係を示すものではなく、逆の関係、即ちより低い線量域により重大な効果、反対により高い線量域ではこの効果はみられないというものである。この結果は、現在放射線の防護に採用されている「直線閾値無し仮説(LNT)」に反することの示唆的証拠である。

シングルハウジング(隔離)は、多くの動物種、特に雄齧歯類において強制的な攻撃的行動を誘発する報告されている[1,2,3]。従って、隔離したマウスは一般に心身ストレス状態にあると言われています。この状態では、感情的な爆発は、多くの自発的及び身体的症状、高次神経機能の障害、学習及び記憶過程の変化、並びに5-HT等の神経伝達物質代謝回転の変化を伴う[7,9,8]。低線量X線照射(0.05~0.15Gy)は、心身状態での5-HTの代謝回転を正常レベルまで回復させることができ(表2)、これらの発見が心身症における新しい刺激的な研究分野を開くことが多いに期待できる。

## 引用文献

- [1] Avis, H.A., The neuropharmacology of aggression: a critical review. Psychol. Bull., 81

(1974) : 47-63.

- [2] Benton, D., Brain, P., Jones, P., Colebrook, E. and Grimm, V. Behavioural examinations of the anti-aggressive drug fluprazine, *Behav. Brain Res.*, 10 (1983): 325-338.
- [3] Brain, P., What does individual housing mean to a mouse? *Life Sci.*, 16 (1975): 187-200.
- [4] Kim, C., Campanelli, C. and Khanna, J.M., Determination of picogram level of brain catecholamines and indoles by a simplified liquid chromatographic electrochemical detection method. *J. Chromatogr.*, 282 (1983) :151-159.
- [5] Kondo, S., Altruistic cell suicide in relation to radiation hormesis, *Int. J. Radiat. Biol.*, 53 (1988) : 95-102.
- [6] Macklis, R.M. and Berespord, B., Radiation hormesis, *J. Nucl. Med.*, 32 (1991) 350-359,
- [7] Miller, 8.C., Ego-anatomy in sensory deprivation, isolation and stress. *Int. J. Psycho-Anal.*, 43 (1962): 1-20.
- [8] Miyachi, Y., Ogawa, N. and Mori, A., Rapid decrease in brain enkephaline content after low-dose whole-body X-irradiation of the rat, *J. Radiat. Res.*, 33 (1992) : 11-15.
- [9] Valzelli, L., Drugs and aggressiveness. *Adv. Pharmacol.*, 5 (1967) : 79-108.
- [10] Valzelli, L., Isolation syndrome in mice, *Psychopharmacology*, 31 (1973): 305-320.