

ICR 마우스의 주요기관 형성기에 있어서 기형 발생의 시기특이성에 관한 실험적 검토

일본 동경대학 의학부 방사선건강관리학교실
구연화 · 草間朋子 · 甲斐倫明

—Abstract—

Embryonic Effects of Radiation on ICR Mice Depending Developmental Stages

Yeun Hwa Gu, Tomoko Kusama, Michiaki Kai,
University of Tokyo, Tokyo, Japan

The ICR pregnant mice were irradiated at 1.5Gy in every 6 hours in the period of organogenesis in order to classify the stage specificity of the embryonic effects of radiation and the stage of development differentiation of the primordium of each major organ. Intrauterine death, fetal body weight and external malformation in live fetuses were observed on day 18 of gestation. There was no statistically significant difference in the intrauterine mortality at any stage organogenesis. The fetal body weight of the mice irradiated in the intermediate stage of organogenesis showed significantly lower. There were specific highly sensitive stages in the incidences of each external malformation, that is exencephalia, open eyelid, cleft palate, anomalies of extremities and anomalies of the tail. At these stage, the primordia of the major organs are established in ICR mice.

I. 연구목적

태아는 방사선 감수성이 높아 방사선 방어·안전상 주목해야할 개체이다.¹⁾ 배(胚) 또는 태아(胎兒)가 방사선에 피폭했을 경우에는 피폭 시기에 응해서 배사망, 기형발생, 발육지연 또는 정신 발달지연 등이 일어난다.²⁾

태아의 방사선 방어 기준을 검토할 때에는 태아기의 영향에 관해서 정량적(定量的)으로, 정보를 통계학적으로 수집할 필요성이 있다.³⁾

태아기의 중에서도 특히 기관형성기(器官形成期)에 있어서는 모친이라도 임신에 대해서 알지 못하는 것이 많아 태아의 존재를 모르고 방사선 진단 등을 받아 태아가 방사선 피폭을 당하는 가능성이 있다.⁴⁾ 또한 이 시기는 방사선 방어상 중요한 시기로서 기관형성기의 영향 말하자면 기형발생은 시기특이성(時期特異性)이 특히 높고 영향의 정량평가시에도 실험동물의 발생단계를 정확히 파악해줄 필요성이 있다. 그러기에 이 연구는 마우스를 사용해 기관

형성기를 31시기(6시간 간격)로 구분해서 태아의 방사선 영향을 상세하게 검토하는 것으로부터 기관형성기의 발생, 즉 각 장기의 원기(原基)의 발생시기에 관해서 검토를 실행했다.⁵⁾

II. 연구방법

1. 실험동물

ICR 마우스(8~15주형)를 사용해서 실험실시 전에 1주간의 예비 사육을 실시했다. 실험에 사용한 동물수는 모체가 310마리 태아가 3,768마리이다.

2. 사육조건

실내온도 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, 습도 60~70%, 암컷 마우스의 성주기를 맞추기 위하여 light contral(명기(明期): 오전 6시~오후 9시)로써 사육했다. 물과 먹이는 자유섭취하게 했다.⁶⁾

3. 임신방법

오전 6시에 사육실의 조명의 점등을 켜고 동시에 발정기(發情期)에 있는 마우스를 선택해서 숫컷 마우스와 3시간 동거하게 했다. 오전 9시에 암수 마우스를 분리해 질전(膣栓: vaginal plug)이 있는가 없는가를 확인했다. 질전(vaginal plug)이 있는 마우스에 대해서는 오전 8시에 수정한 것으로 간주해 오전 8시를 태아 연령 0일 0시로 했다.⁷⁾

4. 방사선 조사방법

방사선원으로서는 $92\text{TBq}(2850\text{Ci})$ 의 Cs-137 γ 선을 사용해서 선량을 $0.2/\text{min}$ 으로 1.5Gy 를 임신마우스에 대해 전신조사했다. 조사시기는 마우스의 기관형성기(器官形成期)에 상당하는 태아 연령 6.5일~14일을 6시간 간격으로 31 Group로 분리해서 행했다⁸⁾(Fig. 1).

5. 태아의 관찰과 분석

태아 연령 18일에 개복해서 다음 사항에 관하여 관찰했다. (1) 생존태아수 (2) 자궁내 사망수 (3) 외표 기형 (4) 태아체중 (5) 성별
실험결과에 분석에 있어서는 동복효과(同服効果: litter effect)를 고려해서 한 모체에 있어서 여러 영향의 발생을과 태아체중을 단위로 해서 전체의 분석을 행했다.⁹⁾

III. 연구실험결과

1. 생식작용(reproduction)

기관형성기(器官形成期)의 방사선 조사시간의 차이에 의한 착상수, 생존 태아수, 성비(性比), 자궁내사망수의 차이는 없었다. 그러나 배사망(胚死亡)의 방사선 감수성은 기관형성기내를 통해서 변화하지 않는다는 것을 본 연구로부터 밝혀졌다. 또한 본 연구에서는 자궁내사망을 전기사망(착상근과 태반 유산)과 후기사

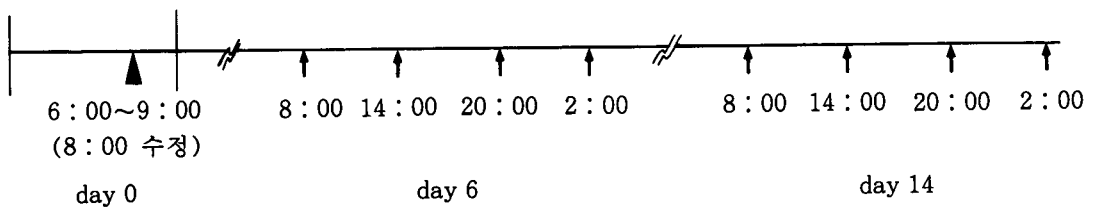


Fig. 1. Mate와 exposure와의 관계

망(흡수배와 침난태아)으로 분리해서 관찰했다. 이 두 사망에는 통계적인 유의차는 없었지만 전기사망은 태아 연령 10일 이전에 조사된 경우 증가하고 후기사망은 태아 연령 11일 이후에 조사된 경우에 증가하는 경향이 보였다.

이것으로부터도 알 수 있듯이 배사망의 방사선 감수성은 기관형성기를 통해서 변화하지 않는다는 것을 시사해 준다(Fig. 2).

2. 태아체중(fetal body weight)

정상적인 태아와 기형을 동반하는 태아와의 사이에는 유의한 체중차는 없었다. 암수 마우스의 태아체중을 Fig. 2에 표시했다. 조사군마다 체중의 추이를 보면 태아연령 10일~12일의 각 시기에 조사한 태아의 태아는 그것 이상 또는 이후의 시기에 조사된 태아의 체중에 비해 매우 감소했다. 이것은 태아 연령 10일~12일이 체중감소 즉 발육지연에 관한 방사선 감수성이 높다는 것을 알 수 있다.

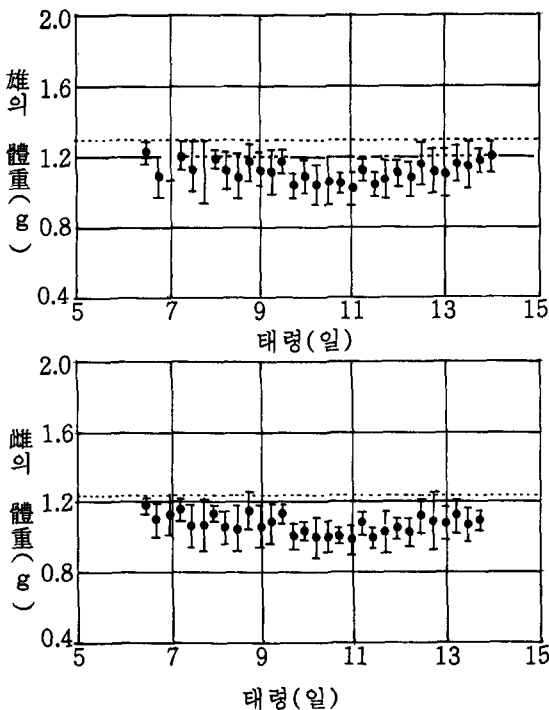


Fig. 2. 방사선피폭에 의한 태아체중의 변화

3. 외표 기형(external malformations)

관찰된 태아의 외표기형은 외뇌증, 개안, 흉부혈종, 배부혈종, 구개열, 사지의 이상, 꼬리의 이상, 복벽파열, 흉벽파열이었다. 전지의 이상과 구개열의 발생율과 조사시간과의 관계를 Fig. 3과 Fig. 4에 표시했다. 위의 모두의 외표기형에 있어서도 시기특이성이 존재한다는 것을 알 수 있다.¹⁰⁾

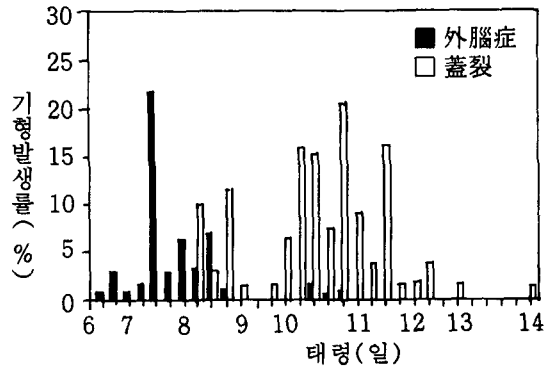


Fig. 3. 태아 기형발생의 시기의존성

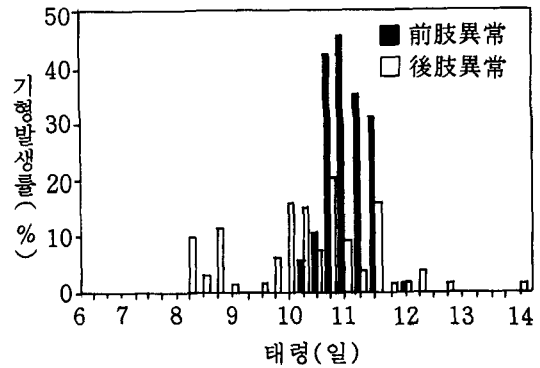


Fig. 4. 태아 기형발생의 시기의존성

IV. 연구고찰

1. 방사선 영향의 시기특이성과 마우스 태아의 발육단계

외표기형에 대응하는 원기(原基)의 손상

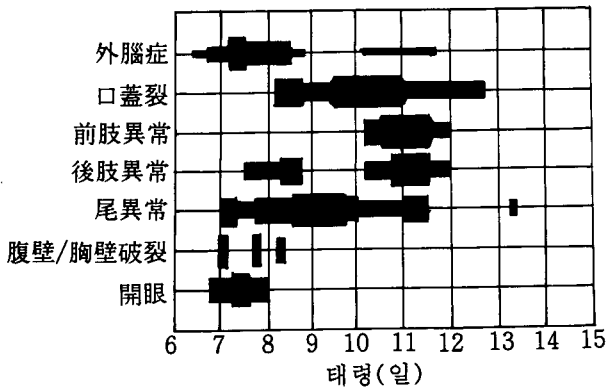


Fig. 5. 외표기형의 발생태아

기인하는 것은 세포사임을 알 수 있다.

외표기형의 발생상태로부터 대응하는 원기의 발생상태 즉 마우스 태아의 카네기 스테이지를 추측 할 수가 있다. 기형발생으로부터 추정된 ICR 마우스의 원기발생 상태를 Fig. 5에 표시했다. 각 원기는 특유의 시기에 발생한다는 것을 알 수 있다. 또한 태아체중은 기관형성기의 중기(中期)에 조사된 경우 감소한다. 그러므로 이 시기가 발육지연이 일어나기 쉽다는 것을 알 수 있다.¹¹⁾

2. 태아의 방사선 영향 연구를 행할 경우의 유의점

태자기형의 발생율은 조사시간이 조금 바뀌어도 변화한다. 그러므로 태아체중도 조금씩 변화한다. 따라서 발생한 영향의 차이는 방사선 등의 조사(투여 물질)라는 것을 명확하게 하기 위해서는 실험계획은 세울 때에 수정의 시간을 control해서 태아의 조금의 차이에 대해서도 배려할 필요가 있다.¹²⁾

3. 생물학적 영향 지표로서의 태아 영향

태자기형의 발생과 태아체중의 감소는 생물학적 영향지표가 가져야할 여러 특성 중 즉 고감수성과 재현성을 갖고 있다. 따라서 뛰어난 생물학적 지표로 된다고 할 수 있지만 2.에서 서술한대로 방사선 투여시 태령을 정확하게 파

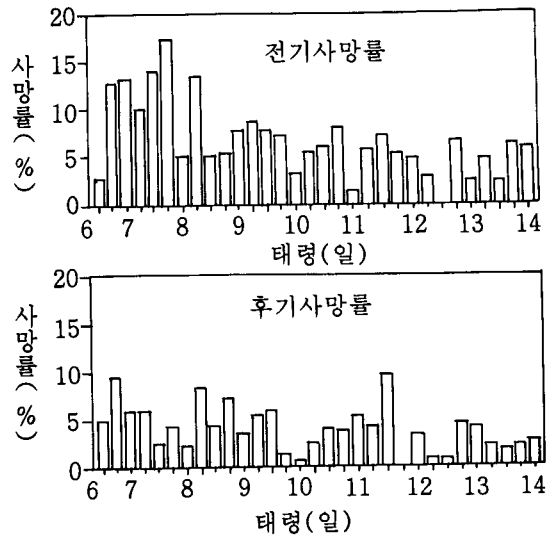


Fig. 6. 방사선피폭에 의한 태아사망

악해줄 필요가 있다. 본 연구에서는 시기특이성이 큰 기관형성기에 대한 세분화된 시간 간격마다의 방사선 영향을 밝힘과 동시에 태아의 방사선 영향 연구시의 유의점을 제시했다.¹³⁾

참 고 문 헌

1. ICRP(International Commission of Radiological Protection), ICRP Publication 49, Environmental Effects of Irradiation on the Brain of the Embryo and Fetus, Annals of the ICRP 16(4), 1986.
2. J. Dobbing, The Pathogenesis of Microcephalia with Mental Retardation in Effects of prenatal irradiation with special emphasis on late effects (c. Streffer and G. Patrick, eds.), Commission of the European Communities, 1984.
3. W. Schmahl, Long-term Effects after Prenatal Irradiation in Effects of prenatal irradiation with special emphasis on late effects (C. Streffer and G. Patrick, eds.), Commission of the European Communities, 1984.
4. Dekaban, A. S., Differential vulnerability to irradiation of various cerebral structures

- during prenatal development in *Radiation Biology of the Fetal and Juvenile Mammal* (M. R. Sikov and D. D. Mahlim, eds.), 769–778, 1969.
5. ICRP (International Commission on Radiological Protection), ICRP Publication 34, *Protection of the Patient in Diagnostic Radiology*, *Annals of the ICRP* 9(2/3), 1982.
 6. L. Jacobsen, *Radiation-Induced Teratogenesis in Relation to Season and Some Features of Reproduction Biology in Radiation Biology of the Fetal and Juvenile Mammal* (M. R. Sikov and D. D. Mahlim, eds.), 229–242, 1969.
 7. M. Molls, N. Zamboglou and C. Streffer, A comparison of the cell kinetics of pre-implantation mouse embryos from two different mouse strains. *Cell Tissue Kinet.* 16, 277–283, 1983.
 8. R. Rugh, *The Mouse*, Burgess Publishing Co., U. S. A., 1968.
 9. James G. Wilson and F. Clarke Fraser, *Handbook Teratology Volume 3: Comparative, Maternal, and Epidemiologic Aspects*, Plenum Press, 1979.
 10. G. Konermann, B. Metzger and E. Roser, *Postnatal Development of the CNS after Prenatal Irradiation in Effects of prenatal irradiation with special emphasis on late effects*
 11. R. O'Rahilly, Early human development and the chief sources of information on staged human embryos. *Europ. J. Obstet. Gynec. REPRO. BIOL.* 9(4), 273–280, 1979.
 12. T. Kusama, Combined Effects of Radiation and Caffeine on Embryonic Development in mice. *Radiat. Res.*, 117, 273–281, 1989.
 13. Y. Hasegawa, *Radiation Effects of the Platelet* (in Japanese), a graduation thesis of School of Health Sciences in University of Tokyo, 1988.