

【50】

氏 名 (本 籍)	え	ぐち	きよ	み	美 (佐賀県)
学 位 の 種 類	医	学	博	士	
学 位 記 番 号	博	甲	第	248	号
学 位 授 与 年 月 日	昭	和	59	年	3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当				
審 査 研 究 科	医学研究科 生物系専攻				
学 位 論 文 題 目	Modification of radiation effect on cultured human cells (放射線生物効果の修飾に関する研究)				
主 査	筑波大学教授	医学博士	杉	田	良 樹
副 査	筑波大学教授	医学博士	秋	真	雅 祥
副 査	筑波大学教授	医学博士	橋	本	達 一 郎
副 査	筑波大学教授	医学博士	浜	口	秀 夫
副 査	筑波大学教授	医学博士	真	崎	知 生

論 文 の 要 旨

がんの放射線治療の最大の課題は、がん組織中の低LEL (linear energy transfer, 放射線線質を表わす) 放射線抵抗性細胞の根絶にある。したがってがん細胞の放射線感受性修飾手段の発見とその修飾効果発現機構の解明はきわめて重要である。温熱および放射線の線質はともに細胞の放射線感受性を大きく修飾するので、難治性がんの治ゆ成績向上へのそれらの利用が期待されている。

本研究の目的は、温熱および放射線の線質の細胞不活化増感効果を定量し、その作用機序を分子機構から解明することである。放射線の細胞に対する致死効果の主たる原因はDNA分子の損傷にあるので、DNA損傷に対する温熱および放射線線質の効果を検討した。

I. 研究方法

細胞は、単層培養状態のHMV-1細胞 (ヒト悪性黒色腫由来) を用いた。DNA損傷検出はKohnらの開発したアルカリ溶出法を改良して高い再現性を得た。この方法により、治療線量照射によるDNA損傷量をも検出できた。高LET放射線として、加速器により得られた高エネルギーNイオン (95 MeV, $LET=392\text{KeV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$) および α 粒子 (31 MeV, $LET=180\text{KeV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$) を、基準放射線としてX線 (180 KV, $LET=3\text{KeV}\cdot\mu\text{m}^{-1}$) を用いた。温熱処理は誤差 0.05°C以内の恒温槽を、温度測定には熱電対を用いた。

II. 研究結果と考察

(1) 放射線の線質

Nイオン、 α 粒子の細胞不活化における生物学的比 (RBE) は、1%生残率でそれぞれ1.6、5.5であった。Nイオンと、ほぼ同一線量のX線とを比較するとDNA単鎖切断生成はNイオンの方が少なかった (RBE=0.6) が、1時間以上の修復温置後の切断DNA鎖の残存量はNイオン照射の方が多かった。3種の放射線をほぼ同一の生残率を与える線量を照射して修復温置6時間後の測定では切断DNA鎖の残存量はNイオン、 α 粒子、X線の順に多かった。単位線量あたりの切断DNA鎖の残存量は、 α 粒子>Nイオン>X線の順となり、細胞不活化能の順序と一致する。したがって、高LET放射線の大きな細胞不活化のRBEは、DNA損傷中の修復不能切断の割合が大きいことによると結論された。また、NイオンはLETが高すぎるために低線量照射の場合に修復不能切断生成に空間的粗密分布を生じ、同一細胞内に多量に生ずる場合と全く生じない場合があるため α 粒子に比べてRBEが小さいと考えられた。

Nイオン照射後の潜在致死損傷 (PLD) の回復程度は、X線に比べて著しく小さかった。これは、高LET放射線では、PLDをほとんど生じないか、もしくはPLDと致死損傷 (修復不能DNA鎖切断) とを同一細胞内に生じる確率が高いためと考えられる。

(2) 温熱併用

42°C加温はX線との併用で細胞不活化に顕著な相剩効果を示した。特に、X線線量-生残率曲線における亜致死損傷 (SLD) の回復に基づく“肩”を減少させた。また照射後、加温処理までに回復時間をおくと相剩効果はすみやかに減少した。これらの結果は温熱処理により放射線によるSLDの回復が抑制されることを示唆する。加温単独処理では、DNA鎖に切断は認められずクロスリンク形成を認めた。クロスリンクは加温2時間で飽和に達した。一方、放射線によるDNA鎖切断からの修復は、照射前加温により阻害された。これらの結果から、加温により形成されたクロスリンク等によるクロマチン構造の変化がDNA鎖切断修復を阻害するものと考えられた。

III. まとめ

本研究は、放射線の線質変化 (高LET) または温熱併用により細胞の放射線不活化効果は著しく増大するが、これらの増大の機構はそれぞれ異なることを示した。すなわち、温熱は放射線によるDNA損傷の修復を阻害するのに対し、高LET放射線は修復不能DNA損傷を多量に生じること示した。

審 査 の 要 旨

がんの治療における放射線療法の役割りは大きいですが、放射線のさらに有効な適用が強く望まれ広範囲な研究が行われている。放射線の線質による細胞不活化能の差異、および温熱処理のX線感受性修飾は、がん治療の成績向上のための有望な手段と考えられている。

著者は放射線線質および温熱処理の細胞不活化効果について、その作用機構の解明を目的とし、DNA分子の放射線照射による損傷およびその修復について測定し、「論文要旨」に記された結果を得た。DNA鎖切断量の測定法の検討、細胞の潜在致死損傷と致死損傷の測定、および放射線の生物学的効果比の測定などの実験方法の検討も十分行なわれている。得られた結果の整理、それから導かれた結論も妥当であり、放射線の細胞不活化機構の理解を深めるものと評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。