

学 位 論 文 題 名

放射線発癌モデルとしてのマウス肺腫瘍に関する研究

学位論文内容の要旨

本研究では放射線発癌機構の研究において必要となる、腫瘍の低自然発生率並びに高誘発系のマウスモデルの作出を目的に、C3H/He雄マウスの胸部へのX線照射による肺腫瘍の誘発を、様々な照射法によって試みた。また、このモデルの特徴を明らかにするため、照射後早期の肺の細胞動態を調べると共に、1回照射による肺腫瘍誘発の線量効果、分割照射法を用いた線量率効果、並びに全身照射の効果について検討を加えた。

^3H -TdRの取り込みによるマイクロオートラジオグラフィによりX線胸部1回照射後の肺の細胞動態を調べると、肺腫瘍誘発との関連を示唆する照射後1カ月目頃に肺胞上皮細胞の増殖が観察された。

肺の細胞動態の日内変動は、 ^3H -TdRの取り込みによるマイクロオートラジオグラフィにより、夜に高く昼に低い取り込みが見られた。この細胞標識率の変化は、G₀から細胞回転へ入る細胞数を反映するものと考えられ、放射線感受性が夜に高いことを示唆するものと思われた。

10Gy昼1回照射後の経時観察により、肺腫瘍発生率は照射後15カ月目まではほぼ直線的に増加するが、12カ月目で非照射群との有意な差が見られたため、以後の腫瘍誘発実験の観察期間を12ヶ月と定めた。照射を昼に行った場合の肺腫瘍発生率の線量効果は、5～10Gyで有意に増加し、より高線量では自然発生率の水準まで減少する釣鐘型となった。さらに腫瘍径の変化は腫瘍細胞の増殖速度を反映すると考えられるが、照射で増大した腫瘍径が高線量で非照射群の水準まで減少したことから、X線照射の細胞増殖速度への影響が示唆された。このことは高線量での発生率と腫瘍径の減少の原因の1つとして腫瘍の増殖に対する抑制的な因子としての宿主因子の存在が考えられた。

夜照射による腫瘍誘発の線量効果では、1.25Gyで有意な腫瘍発生率の増加が観察され、腫瘍誘発における肺の放射線感受性は夜に高いことが示唆された。またこのことは細胞動態の日内変動から予想された変化と一致していることから、腫瘍誘発の感受性変化は細胞増殖サイクルに入る肺の肺胞上皮細胞数、即ち腫瘍誘発の標的細胞数に関係していることが考えられた。

一般に放射線による腫瘍誘発の線量率効果に関し、線量率を下げることにより放射線による細胞損傷が修復されて、腫瘍発生率が低くなると考えられてきた。そこで分割照射法を線量率を下げる方法として用い、分割照射による腫瘍誘発への効果を調べた。

2等分割照射を種々の線量および照射間隔で行ったところ、1回照射では腫瘍誘発にとって過線量となった線量を分割照射すると、腫瘍誘発における負の効果を減弱されたためと思われる腫瘍発生率増加が観察された。また分割間隔の延長に伴って、腫瘍原性損傷の修復と思われる発生率減少が観察された。一方、総線量が1回照射での腫瘍発生率の直線的増加領域である場合において、分割照射により腫瘍発生率が1回照射よりも増加する場合のあることが観察された。その線量域においては高線量で見られた腫瘍誘発に対する負の効果は除外されることから、分割照射によって腫瘍原性損傷が増幅されたと考えられた。その損傷増幅機構についての詳細は不明であるが、分割照射によるマウスの肺腫瘍誘発は、分割による腫瘍原性損傷の修復と増幅という2つの競合する効果により決定されることが示唆された。

1回照射では腫瘍誘発に抑制的な効果を表す線量域については、その2等分割照射によって腫瘍誘発に対する負の効果が減弱或は消失するので、本来の腫瘍誘発の線量効果としての腫瘍発生率を得ることが可能であると考えられた。そこで腫瘍誘発の負の効果を減弱させると共に総線量をさらに増加させる目的で、分割間隔を1週間にとったX線の胸部4等分割照射を行った。その結果線量の加算効果は得られたが、腫瘍発生率は最大でも2等分割照射における最大発生率には及ばなかった。しかしながら、腫瘍径は明らかに増大する傾向が見られた。

肺腫瘍誘発に対する抑制因子としての宿主の免疫機能の影響について考察するために、X線の7.5 Gy胸部1回照射後、免疫抑制の目的で3ヶ月間隔で3回の3 Gy全身照射を行った。その結果、肺腫瘍発生率は過去最大の47%となり、しかも担腫瘍マウスの平均腫瘍数においても顕著な増加が観察されたことから、腫瘍誘発に対する宿主因子の関与が示唆された。このことはX線によるマウスの肺腫瘍の高発系の作出には、定期的な全身照射が有効であることを示していると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 文 昭

副 査 教 授 藤 永 徹

副 査 助教授 桑 原 幹 典

副 査 教 授 佐 藤 博

学 位 論 文 題 名

放射線発癌モデルとしてのマウス肺腫瘍に関する研究

放射線による発癌リスクの推定は、放射線障害を防止する上での最重要課題である。しかしながら放射線発癌研究のための優れた動物モデルが少ないために、現在においてもリスク推定のための基礎的データは不足している。申請者は、放射線発癌の研究において必要となる、腫瘍の低自然発生率並びに高誘発系のマウスモデルの作出を目的に、C3H/He雄マウスの胸部へのX線照射による肺腫瘍の誘発を試みるとともに、放射線発癌モデルとしての特性を検討した。

^3H -チミジンの取り込みによるマイクロオートラジオグラフィーにより、X線胸部1回照射後の肺の細胞動態には、肺腫瘍誘発との関連を示唆する照射後1カ月目頃の肺胞上皮細胞の増殖のあることが観察された。さらにこの細胞増殖応答や正常肺の細胞動態には、夜に高く昼に低い日内変動が見られた。この細胞動態の変化は、 G_0 期から細胞回転へ入る肺の細胞数を反映するものと考えられ、腫瘍誘発における放射線感受性が夜に高くなることを示唆している。

昼1回照射による肺腫瘍誘発においては、腫瘍発生率、腫瘍径共に釣鐘型の線量効果曲線が観察され、腫瘍の誘発と抑制との2因子により腫瘍の誘発が決定されることが示されたが、夜1回照射ではより小線量で有意な腫瘍誘発が観察され、肺腫瘍誘発における放射線感受性の日内変動を示唆した。

2等分割照射は線量率を下げるもっとも単純な方法であり、一般的には線量率を下げると損傷の修復のために腫瘍発生率は低くなるとされているが、本モデルにおいては、分割照射により腫瘍発生率が1回照射よりも増加する場合のあることが観察された。従って分割照射による肺腫瘍誘発は、腫瘍原性損傷の修復と増幅という2つの競合する効果により決定されることが示唆された。

以上のように、このマウス肺腫瘍モデルは放射線発癌研究のためのモデルとし

ての有用性が非常に高い。よって審査員一同は、橋本憲佳氏が博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。