

京都大学	博士 (工学)	氏名	佐々木 克典
論文題目	放射線等価係数を用いたヒト健康リスク評価		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、動物実験主体の従来の事後的リスク評価法に代わる、新しい簡便かつ予見的なリスク評価法として、放射線等価係数を用いたリスク評価法を提案し、その確立を目標とした検討を行った結果をまとめたものであって、8章からなっている。</p> <p>第1章は序論であり、本論文が提案する放射線等価係数を用いたヒト健康リスク評価法の意義を説き、その確立に向けて本論文の研究目的を示している。</p> <p>第2章では、後章で行う、ヒト正常骨髄細胞を用いた染色体異常試験において必須となる細胞培養条件を検討し、実際に培養6日目に約15.9倍という十分な増殖を確認できる培養条件を示した。また、この最適培養条件によって6日間培養した細胞を対象としてフローサイトメトリーにより分化解析を行ったところ、14.2%という高頻度で造血細胞群であるCD34⁺細胞が存在したことから、造血機能の観点からヒト骨髄における毒性を評価するにあたって適切な培養状態であることを、また、培養後の細胞を対象として代謝酵素MPOの含有量を測定し、MPO産生が確認されているHL-60細胞における従来の報告値を上回る含有量測定値を得られたことから代謝機能の観点からも適切な培養状態であることを示した。</p> <p>第3章では、第2章で決定した最適培養条件に従って培養したヒト正常骨髄細胞を用いて染色体異常試験を行い、その結果得られた用量反応関係をベンゼンと放射線とで比較することによってベンゼンとその代謝物の放射線等価係数を決定した。また、ベンゼン代謝物である、CATとHQの複合曝露に対する放射線等価係数は、それぞれの単独曝露に対する放射線等価係数の単純和よりも小さな値となったが、複合曝露により単独曝露の単純和よりも高頻度で染色体異常が誘発されており、低濃度域の解析の不確実性を示唆する結果であるとしている。</p> <p>第4章では、PBPKモデルを用いたベンゼンの体内動態評価を行い、ベンゼンの吸入曝露に対応するベンゼン及び代謝物の骨髄中濃度を計算した。また、ここで得た骨髄中ベンゼン及び代謝物濃度と、第3章で得た放射線等価係数とを用いてベンゼン誘発白血病リスクを評価した。その結果、U.S.EPAによる大気中ベンゼン1ppmに対するリスク値と比べて10倍程度の過小評価であるものの、その元データとして用いられた、コホート研究による報告値の範囲に収まっているとして、放射線等価係数を用いたリスク評価の妥当性を示した。</p>			

第 5 章では、CAT あるいは γ 線を曝露したヒト正常骨髄細胞を対象としてマイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現変動解析を行い、白血病リスクを評価するにあたっての有力なマーカー候補として BCL2 を中心とした生化学的パスウェイ関連遺伝子群を見出した。また、既存の白血病メカニズムについての研究報告を参照して白血病関連遺伝子群を抽出し、それらの発現変動パターンの差異に基づいて生体応答の個人差の定量評価法として Sensitivity Index なる感受性指標を提案した。これは従来用いられてきた不確実係数を詳細な分子生物学的根拠に基づいた総合的な感受性指標として再設定する手法を提案する点で意義深いものである。

第 6 章では、タンパク質の発現変動パターンをリスク評価に適用する可能性について検討するため、X 線、CAT, HQ を曝露したヒト正常骨髄細胞からタンパク質を抽出し、二次元電気泳動による網羅的発現変動解析を行った。その結果、ベンゼン代謝物曝露と X 線照射に共通してその発現量を変動させたタンパク質として Protein SET 及び Cofilin-1 を見出し、特に SET-PP2A-JNK パスウェイ関連遺伝子群及びタンパク質群の白血病リスク評価におけるマーカーとしての有用性が示唆された。また、この結果を第 5 章での結果と比較した所、遺伝子発現変動の観点からも SET-PP2A-JNK パスウェイ関連機構とベンゼン及び放射線誘発白血病の発症との関連が示唆された。

第 7 章では、第 2 章第 6 章までのベンゼン誘発白血病リスク評価に関する検討を総括し、本研究で提案する放射線等価係数を用いたリスク評価の概要と将来像について整理している。また、アセトニトリル誘発肺がん及び DDT 誘発肝臓がんの各々を対象として放射線等価係数を用いたリスク評価を試み、DDT については経口摂取に対する Slope Factor として U.S.EPA による Slope Factor 値の約 3 分の 1 から 2.25 倍程度の値を得た。一方、アセトニトリルでは U.S.EPA によるユニットリスク値と比べて 3,000 分の 1 から 15,000 分の 1 と、極めて小さな値となった。この原因として、アセトニトリルの肺がんリスク評価にトランスフォーメーションアッセイに基づく放射線等価係数が適用できない可能性が無視できず、放射線等価係数の適用限界を示す結果であるとしている。

第 8 章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、簡便な *in vitro* 毒性試験に基づく、迅速かつ実用的な予見的リスク評価法を構築することを目標として、放射線等価係数という概念を用いた新しいリスク評価法を提案したものであり、提案した評価方法の妥当性と適用限界を、ベンゼン誘発白血病、DDT誘発肝臓がん及びアクリロニトリル誘発肺がんを対象として検討した。得られた主な成果は以下のとおりである。

1. ベンゼン及び代謝物、放射線を対象としてヒト正常骨髄細胞を用いた染色体異常試験を行い、その結果を比較することで、ベンゼン及び代謝物に対して放射線等価係数を決定した。また、PBPKモデルを用いたベンゼンの体内動態評価を行い、ベンゼンの吸入曝露に対応するベンゼン及び代謝物の骨髄中濃度を求め、骨髄中濃度と放射線等価係数からベンゼン曝露に対する等価放射線量を決定し、白血病リスクを評価した。その結果、本方法で、過去のコホート研究の報告値の範囲内におさまる良好なリスク評価値が得られることを示した。

2. ヒト正常骨髄細胞を用いた遺伝子発現変動解析の結果から、生体応答の個人差を定量評価する感受性指標を提案した。また、遺伝子発現変動解析及びタンパク質発現変動解析の結果から、ベンゼン及び放射線誘発白血病に共通するマーカー候補として、BCL2及びSET-PP2A-JNKパスウェイに関連する遺伝子群及びタンパク質群が有力であることを示した。

3. アクリロニトリル誘発肺がん及びDDT誘発肝臓がんについても、放射線等価係数によるリスク評価を行った。その結果、DDTでは既存の動物実験における報告値の範囲内に収まる良好な評価値を得た一方で、アクリロニトリルでは既存の報告値の大幅な過小評価となったことから、放射線等価係数によるリスク評価法に適用限界があることを示した。

以上、本論文は環境リスク評価分野において、放射線等価係数を用いた新しいリスク評価方法の有効性を示した研究であり、動物実験に頼らない予見的リスク評価法を提案するものである。得られた成果は、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成23年8月12日、論文内容とそれに関連した試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。