

京都大学	博士 (工学)	氏名	佐々木 恒平
論文題目	放射線誘発バイスタンダー効果に関する動態解析シミュレーションによる研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本論文は、低線量放射線による生物学的影響のひとつである放射線誘発バイスタンダー効果 (RIBE) の解明を目的として、細胞間シグナル伝達を模擬したシミュレーションモデルを構築し、その伝達動態に関する研究成果をまとめたものであり、全5章からなっている。</p> <p>第1章は序論であり、低線量放射線の被ばくによるリスク評価について閾値なし直線 (Linear Non-Threshold: LNT) 仮説の問題点を交えて説明し、そのことをふまえて本研究の目的と意義を述べている。まず、低線量放射線による生体への影響は中～高線量域の放射線によるものとは質的に異なることを述べている。そのため、中～高線量域の疫学データから外挿することによって低線量放射線のリスクを推定する LNT 仮説が不相当であることを明示している。次に、低線量放射線で顕著にみられる現象として、放射線ホルミシス、放射線適応応答、放射線誘発バイスタンダー効果 (RIBE) について説明し、低線量放射線被ばくによる生体への影響の正確な評価には、これらの諸現象の理解が不可欠であることを述べている。</p> <p>第2章は、放射線によって生体内で起こる電離・励起事象やフリーラジカル生成および DNA 損傷に至る諸過程を時間軸に沿って物理過程、物理化学過程、生物過程と分類し、記述している。次に、放射線の生物学的効果を評価する細胞生物学的実験手法について概説するとともに、細胞核内の DNA が放射線による生物学的影響を誘発する第一標的であることを述べている。さらに、生物実験および計算機シミュレーションによる先行研究を整理し、RIBE の発生機序やシグナル伝達過程について詳述すると共に、本研究の位置づけを明確にしている。</p> <p>第3章では、低密度培養環境における放射線誘発バイスタンダー効果 (RIBE) を再現するために構築したシミュレーションモデルについて述べている。本研究では確率論を導入した新たなシミュレーションモデルを開発し、低密度培養細胞環境における RIBE の動態を世界で初めてシミュレーションにより解析している。このモデルを用いたモンテカルロシミュレーションの結果は RIBE の実験と良く一致し、RIBE によって損傷を受けた細胞からのシグナル再放出確率の推定を可能としている。</p> <p>このモデルではシグナル再放出過程にポアソン統計を導入することで、再放出シグナル数に分布をもたせ、より現象の本質を捉えたシミュレーションを実現している。またサイトカイン固有受容体の存在確率を細胞損傷確率とすることで、従来のモデルよりもパラメータ数を3つから2つに減らすこ</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	佐々木 恒平
<p>とに成功している．さらに RIBE の伝達時間について，このモデルを用いたシミュレーションにより解析している．世界初である培地経由 RIBE の伝達動態解析シミュレーションによって得られた新たな知見について述べている．培養皿全体では RIBE による細胞損傷は約 60 時間で飽和することを示唆している．また照射細胞からの距離毎に領域を分割して解析を行い，RIBE のシグナル伝達時間の距離依存性を明らかにしている．</p> <p>第 4 章では，照射領域内の照射細胞と非照射細胞が明確に区別できないブロードビーム照射による実験において，α 線の通過，ギャップ結合経由 RIBE，培地経由 RIBE のそれぞれによって生じた DSB 数を分けて推定するため，本研究では独立した 3 つのシミュレーションモデルを開発している．このモデルによって，より複雑なシグナル伝達動態を示すコンフルエント単層細胞培養環境における RIBE の動態を解析している．このような独立したモデルによるシミュレーションでコンフルエント単層細胞環境での RIBE を再現する研究は世界初であり，RIBE 実験におけるシグナル伝達動態を非常に良く再現している．中でも大きな成果として，非照射領域における DNA 損傷の大部分がギャップ結合経由の RIBE に因ることを示唆している．さらに，このシミュレーションによってコンフルエント単層細胞環境における RIBE 伝播速度を推定することが可能となり，得られた伝播速度はギャップ結合経由シグナル伝達が Ca^{2+} によるカルシウムウェーブである可能性を示唆している．</p> <p>第 5 章は本論文の総括であり，得られた主要な研究成果について要約し，今後の展望について述べている．</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、低線量放射線による生物学的影響のひとつである放射線誘発バイスタンダー効果 (RIBE) の解明を目的として、細胞間シグナル伝達を模擬したシミュレーションモデルを構築し、その伝達動態に関する研究成果をまとめたものであり、得られた主な成果は以下の通りである。

1. 確率論を導入した新たなシミュレーションモデルを開発し、低密度培養細胞環境における放射線誘発バイスタンダー効果の動態を世界で初めてシミュレーション解析した。
2. 損傷細胞からのシグナル再放出過程にポアソン統計を導入することで、より現象の本質を捉えたシミュレーションモデルを構築すると共に、サイトカイン固有受容体の存在確率を細胞損傷確率とすることにより、従来モデルよりも少ないパラメータ数で解析することに成功した。
3. 培地経由RIBE の伝達時間についての解析は世界に例を見ないものであり、RIBE による細胞損傷は約60時間で飽和することを見出した。また照射細胞からの距離毎にも解析を行い、RIBE のシグナル伝達時間の距離依存性を明らかにした。
4. より複雑なシグナル伝達動態を示す高密度細胞培養環境でのRIBE伝達動態解析シミュレーションを行い、これまでの観測データを再現することに成功した。特に、放射線非照射領域におけるDNA損傷の99%がギャップ結合経由のRIBEによることを示した。
5. 高密度細胞培養環境におけるRIBE伝播速度を14 $\mu\text{m}/\text{sec}$ と決定し、これによりRIBEシグナル伝達の担い手は Ca^{2+} ウェーブである可能性を示唆した。

以上のように、分子・遺伝子レベルでの実験的研究とは異なる視点から、RIBE の空間分布や伝達時間等の RIBE のシグナル伝達動態の解明につながるモデルを構築し、シミュレーション計算を行ったもので、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26年2月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、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。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(平成27年3月31日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。