

氏名	やま さき きょう こ 山 崎 京 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2796 号
学位授与の日付	平成 17 年 1 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	Tissue distribution of Thorotrast and role of internal irradiation in carcinogenesis (トトロラストの組織内分布と発癌における内部被曝の役割)
論文調査委員	(主 査) 教授 武田 俊一 教授 小野 公二 教授 丹羽 太貫

論 文 内 容 の 要 旨

トトロラスト症における発癌性は ^{232}Th の原子核崩壊によって放出される α 粒子による直接的な衝撃によると仮定されてきた。その理由は α 崩壊によって付与されるエネルギーの LET (線エネルギー付与) が大きいことによる。しかしこの仮定を支持する直接的な証拠もなければ、否定すべき証明もなかった。

この問題を考察するために、本研究では同症患者の標的臓器内のトトロラスト (THR) 顆粒、組織障害および放射能の強さの二次元分布の相互関係を調べた。対象としたのは THR 症患者 5 名の剖検臓器、対照群：非 THR 症患者 2 名の剖検臓器で、放射線測定、イメージングプレートによる臓器内放射能の二次元分布の詳細な検討並びに視覚化、THR 顆粒の局在と組織病変の二次元分布の詳細な検討並びに視覚化を行った。

放射線測定のグラフから放射能核種を同定しそのエネルギー強度を決定した結果、THR 症患者の臓器内の高い放射能は、主としてトリウム崩壊系列から導かれ、独特の分布を示すのに対し、自然放射能によるものは遙かに低い放射能を示し、主としてウラン崩壊系列から導かれ、しかもかなり一様に分布していた。大部分の THR 顆粒はマクロファージに貪食されて、大量の線維化の中に埋没されているのが見出された。マクロファージの本来の寿命は 45 日とされているが THR 顆粒を貪食した場合の寿命と放射能との関係を考察し計算を行った。その結果、マクロファージは 20 日位は THR 顆粒を貪食したまま安全に組織内を移動可能と推定された。一方、THR とその放射能の臓器内分布は正確には腫瘍病変の分布と一致せず、むしろ癌は THR 沈着部とは離れた位置に存在していた。この観察は、THR 沈着の顕著な特徴は、 α 粒子の直接的な衝突による組織の損傷と、それによる線維化であることを示すものである。このことはトトロラストの生物学的効果は肝毒性をもつ化学物質に類似するとする従来の観察を裏付けるものである。 α 粒子の生体内での飛程は約 $70\mu\text{m}$ と計算される。この飛程内で発癌は殆ど認められない。この飛程内の細胞で α 粒子に直接当たったものは死滅して、発癌には至らないものとみなされる。むしろ、発癌は α 粒子による直接の被曝によるものではなく、 α 粒子の衝撃に続く電子の二次放射と周囲の組織の励起によるイオン化、娘核からの β 線ならびに γ 線放射の結果であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

トトロラスト症における発癌性は ^{232}Th の原子核崩壊によって放出される高エネルギー α 粒子による直接的な衝撃によると仮定されてきた。臓器に蓄積したトトロラスト (THR) による内部照射の発癌に対する役割を検証するために、我々は同症ならびに対照患者の標的臓器内の THR 顆粒、組織障害および放射能の強さの二次元分布の相互関係を調べた。その結果、THR 症患者の臓器内の高い放射能は、主としてトリウム崩壊系列に由来し、独特の分布を示すのに対し、自然放射能によるものは遙かに低い放射能を示し、主としてウラン崩壊系列に由来し、一様に分布していた。大部分の THR 顆粒はマクロファージに貪食されて、大量の線維化の中に埋没されていた。THR とその放射能の臓器内分布は正確には腫瘍病変の分布と一致せず、むしろ癌は THR 沈着部とは離れた位置に存在していた。この観察は、THR から放出される α 粒子の効

果は組織の損傷とそれによる線維化をもたらすことが第一義的であることを示す。発癌にまで至る遺伝的变化を惹起する内部照射は、 α 線そのものより、むしろそれに続く電子の二次放射と周囲の組織の励起によるイオン化、娘核からの β 線ならびに γ 線放射によると考えられた。

本研究はトロトラストの肝発癌機序の解明に貢献し、博士（医学）の学位授与に値するものである。申請者は平成16年11月11日に実施された試問に合格した。