

【175】

氏名	堀川正克 ほりかわまさかつ
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第402号
学位授与の日付	昭和42年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Biochemical and genetical studies on radioresistant cells in cell culture (組織培養による放射線耐性細胞の遺伝生化学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授菅原努 教授福田正 教授早石修

論文内容の要旨

最近の組織培養法の進歩は各種動物から分離した体細胞をガラス器内培養という最も単純化した条件下で培養させ、個々の細胞レベルに於いて放射線の作用機序の解明を可能にしつつある。本実験では組織培養されたマウスL系細胞を用いることにより、(1) 放射線耐性細胞の分離、ならびに耐性細胞出現機構の解析、さらには (2) 放射線耐性細胞の遺伝生化学的特性の検討を行なった。

こうしたガラス器内での放射線耐性細胞の研究は最近医学の難題である癌の治療（特に癌の再発防止）といった面からも非常に重要な問題であるばかりか、一方ではこれら分離された耐性細胞の特性を指標にして、従来微生物に於いて見出された形質転換（Transformation）の如き現象が高等動物体細胞においても可能か否かという興味ある問題にも触れることを可能にするもので、これはひいては遺伝子としてのDNAの本体を体細胞レベルで把握し、その遺伝情報の発現機構を明確に知るためにも重要な問題であると思われる。

(1) 組織培養されたマウスL細胞を2000 Rの γ 線で繰り返し反復照射することにより、L γ 7細胞と名づける放射線耐性細胞が純粋な形で分離された。マウスL原株細胞を反復照射することにより出現する耐性細胞の耐性度の向上率、さらには原株細胞または最終的に分離されたL γ 7細胞の核型分析の結果、耐性細胞は本来原株細胞内に存在していて、それらが放射線によって淘汰されることなく残存し、終局的に放射線耐性細胞として出現してくるという可能性が示された。

(2) それぞれの原株細胞を2000 Rで反復照射することにより細胞の有する染色体数は漸次減少する。たとえばL原株細胞の染色体数は63本に modal number を持つのに対し、L γ 7細胞の modal 染色体数は44本である。つまり2000 Rで7回反復照射する間に原株細胞から約20本の染色体が失われたことになる。だが細胞当りのDNA、RNA、蛋白質量に於いてはL原株細胞とL γ 7細胞の間に有意な差異は認められない。なお培養されたEhrlich腹水腫瘍細胞を2000 RのX線で繰り返し反復照射した場合にも同様に染色体数は漸次減少することが確認された。

放射線耐性細胞の特性として、前述の染色体数の顕著な減少の他に、形態学的特性ならびに増殖能の著しい低下が確認された。生細胞のエネルギー代謝に於いて重要な役割を営む ATP を始めとする各種磷酸化合物の大部分が存在する酸可溶性画分への放射性磷の取り込みで分析した L γ 7 耐性細胞の磷酸代謝活性は L 原株細胞のそれに比較して非常に低く、細胞増殖能の低下という現象とも関連した一つの代表的特性である。一方ポーラログフィーで定量した細胞当りの SH 化合物の含有量は L γ 7 耐性細胞に於いて多く、L 原株細胞の約 2 倍量も含むことが分った。

以上の様に放射線耐性細胞は形態的特性は勿論のこと、標的としての染色体数の減少、細胞内代謝活性の低下、それに関連した細胞増殖能の低下、さらには放射線障害防護物質として知られる SH 化合物の含有量が高いなど従来放射線に対して低感受性たるための条件としてかけられた特性を総てそなえていることが分った。しかも放射線耐性細胞のもつこうした特性は分離してから長期の培養期間後も遺伝的に安定していることが確認された。

今後の問題として放射線耐性細胞における耐性を支配する染色体の検索、ならびにそれに位置する遺伝子または遺伝子群の座位の決定などが残されている。

論文審査の結果の要旨

組織培養されたマウス L 細胞を 2000 R の γ 線で反復照射することにより L γ 7 細胞と名づける放射線耐性細胞が分離された。こうした実験的事実は臨床医学において癌の放射線治療中に耐性細胞の出現し得る可能性を示唆するものとして意義深い。一方放射線耐性細胞の出現機構に関しては、耐性細胞の耐性度の向上率、さらには核型分析の結果から、耐性細胞は本来原株細胞内に存在していて、それらが放射線によってとうたされることなく残存し、耐性細胞として出現することを示唆する結果が得られた。また放射線耐性細胞の特性としては、形態的变化はもちろんのこと、標的としての染色体数の顕著な減少、細胞内代謝活性の低下、それに関連した細胞増殖能の低下さらには放射線障害防護物質として知られる SH 化合物の高い含有量などじゅうらい放射線に対して低感受性であるために知られているすべての条件を保有しているという興味ある結果が得られた。以上の結果は臨床医学への応用のみならず、細胞生物学医学の基礎的研究に有力な資料を提供するものである。

本研究は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認める。