

氏名	<b>Raymond U</b> レイモンド ユー
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 341 号
学位授与の日付	昭 和 45 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	<b>Chemical modification of repair and recovery of radiation-induced Chromosome aberration</b> (放射線誘発染色体異常の修復に対する薬剤の効果)

論文調査委員 (主査) 教授 加藤幹太 教授 波多野博行 教授 小関治男

### 論 文 内 容 の 要 旨

染色体に対する放射線障害がDNAあるいは蛋白質の合成を阻害する物質によってどのように修飾されるかという研究は、放射線障害の本質を理解するために従来行なわれてきたが、RNA合成阻害による効果は調べられていなかった。申請者はこの目的でミラシルD（1—デエチルアミノエチルアミノ—4—メチル—10—チオキサントニン）という薬剤を用いて、主として切断による染色体欠失の生成に対する修飾効果を研究した。この薬剤はDNA合成は僅かしか阻害せず、また蛋白合成は全く阻害しないが、RNA合成は著しく阻害することが分っている。

実験材料としてショウジョウバエ (*Drosophilla melanogaster*) の環状X染色体をもつ系統の雄を用いた。この精子形成過程における各時期の精細胞（ブルード）を用いて、薬剤およびX線照射の効果調べ、切断による染色体欠失の頻度をXO法により、また染色体異常の一つとして雄親の染色体不分離の頻度をXXY雌の出現率により、それぞれ判定した。

先ずこの化学物質の単独処理による顕著な効果は、初期の精細胞および減数分裂期の細胞に見出された。すなわち回復可能な染色体欠失の頻度は処理によって増加する効果が現われる。しかし、XXY雌の頻度はコントロールと比べて差異が見られなかった。次に、ミラシルDの注射あるいは餌にまぜて投与するかのいずれかの方法で処理することに加えて、495RのX線照射を行なった。この場合には、同一線量を一時に急激に照射したときよりも、3時間の間隔をおいて3つの等線量に分割して照射したときに、染色体欠失の誘導の頻度はいちじるしく高くなった。これに反して、不分離による雌の頻度は染色体欠失の場合のように明白な効果は見られなかった。従って、この薬剤の修飾効果は分割照射の実験系列にのみ出現し、急性照射の系列では見られないことがわかった。

化学的処理をしないでX線照射のみを行なえば、急性照射に比べて、分割照射のときに染色体欠失の割合は統計的に有意な増加を示した。このことは通常観察される線量分割効果の逆効果を示しているが、これは全体的なブルードについて急性照射側と分割照射側とを比較した時に言えることである。しかし、個

々のブルードの比較分析を行なうと、有意差は毎日採取するブルードの番号で2および9に当る時期のみ見出された。それ以外の時期では欠失の出現率は分割照射側が高い値を示すが、有意なレベルにあったとは言えなかった。また染色体不分離の雌の頻度は、この点についても、急性照射と分割照射の間に差異を見出すことはできなかった。

申請者は以上に述べた知見と、他の研究者による従来との間の関連性および差異に注目して、若干の仮説をたてて説明している。ここで提示された興味ある主要点は、蛋白合成のみならず、RNA合成も、放射線障害の進展に、また染色体レベルにおける修復および回復に、有意な役割を果していると思われることである。さらに、分割照射をしたときに、この薬剤処理が放射線作用増強性をもつ機構について可能な説明を行ない、染色体異常の進展と修復に関する一般的論議も行なっている。また、このミラシルDは住血吸虫症に対する有効な治療剤として広く用いられているが、上述の研究結果より考えて、人類遺伝学的な問題としての危険性を述べている。

### 論文審査の結果の要旨

染色体に対する放射線照射の効果は広く研究されており、またその障害がDNA, RNAあるいは蛋白の合成を阻害する薬剤によってどのように影響されるかを知ることが放射線遺伝学にとって本質的に重要な問題と考えられる。従来DNAおよび蛋白の合成阻害剤が放射線による染色体異常に与える効果の研究は行なわれてきたが、RNA合成の阻害剤による効果はほとんど研究されていなかった。申請者はこのためにミラシルD（1—ジエチルアミノエチルアミノ—4—メチル—10—チオキサントン）を用いて研究を行なっている。この化学物質はRNA合成をいちじるしく阻害するが、DNA合成は僅かしか、また蛋白合成は全く阻害しないもので、住血吸虫症の治療薬として用いられていた。申請者は先ず哺乳動物の細胞においてこの薬剤の効果を調べて上述のことを確認し、とくにリボソームRNAの合成を阻害することを知り、放射線照射による染色体異常を促進するかどうかを研究した。

実験の材料に選んだのはショウジョウバエの環状X染色体をもつ系統で、これは染色体の欠失または切断を調べるのに適している。この材料の精子形成過程における各時期の精細胞を対象として、雄にミラシルDおよびX線照射の処理を行なって、各時期の精細胞における処理の効果を調べた。実験はミラシルD投与の効果、X線の単一および分割照射の効果、ミラシルDおよびX線照射を共に与えた場合の効果に分れている。また調べるべき効果として各処理ごとに、切断による染色体欠失および不分離の出現頻度を各時期のブルードごとに比較して検討している。欠失はXO法により、また不分離はXXY雌の出現によりその頻度を求めている。

実験の結果、ミラシルDによる染色体欠失の感受性はブルード5, 6, 7で高く、この時期は初期精細胞および減数分裂期に対応する。X線照射による染色体欠失の割合は、分割照射および一時照射ともに、成熟精子から後期の精細胞の方に高くなり、ブルード7, 8が最大である。また注目すべきことは各時期における染色体欠失の割合は、分割照射の方が一時照射より多少大きいことである。次に、ミラシルDおよびX線照射を共に行なった場合は、感受性はブルード7, 8, 9で高く、しかも分割照射に限ってミラシルDの増感効果が見られ、一時照射にはこの効果が出現しない。一方、不分離現象に対しては、染色体

欠失の場合とは全く異なり、いずれの処理についても特に著しい有意差を見出すことができなかった。すなわち、不分離と切断による欠失とは異なる機構によって生ずるものと考えられる。

以上のように、ミラシルDは精細胞に対して染色体欠失をひき起す薬剤であり、また放射線作用の増強性をもつ物質であると言える。さらに申請者は、これらの結果を総合して、放射線障害の進展に関して、また染色体レベルにおける障害の回復に関して、従来言われている蛋白合成だけでなく、RNA合成も何らかの有意な役割を果していると指摘している。分割照射したときのみこの薬剤が効果をもつという機構についても、申請者は種々の可能性を論じているし、ミラシルDは治療剤として広く用いられていることを人類遺伝の立場から警告も行なっている。

申請者の研究は、上記のように放射線遺伝学のみならず広く生物学的な関心をひく基礎的問題の解明に貢献する所が大きいと考えられる。

よって、本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。