

氏名	伴 貞 幸 ばん さだ ゆき
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第542号
学位授与の日付	昭和55年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	Acute and Late Effects of a Single Exposure of Ionizing Radiation on Cultured Human Diploid Cell Populations (培養されたヒト二倍体細胞に及ぼす電離放射線単一照射の急性効果と晩発効果)
論文調査委員	(主査) 教授 阿部光幸 教授 鳥塚莞爾 教授 菅原 努

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト胎児より分離した線維芽細胞を体外培養条件下で培養した場合、細胞集団の分裂回数が40~60回に達した後に細胞は死滅する(「Hayflickの限界」として知られている)。このことは培養されたヒト胎児由来細胞が寿命を持つことを意味する。本研究でも、京都大学医学部附属先天異常標本解析センターを通して得られたヒト胎児から各種臓器(肺臓、心臓、腎臓、皮膚)の細胞を取り出し体外培養した。この中、6ヶの胎児肺由来細胞の試験管内寿命は、46, 49 ± 5.66 回の集団分裂回数に相当し、今までに報告されている結果と一致することを確認した。

さて、比較的低線量の放射線が動物の寿命を短縮するといういくつかの報告がなされている。しかし、実験動物あるいはヒトに及ぼす放射線の晩発効果を考える上で、放射線癌誘発が統計上の大きな障害となっており、放射線の非特異的寿命短縮効果については賛否両論に分かれている。この障害を除くためにも、容易に癌化しない培養ヒト由来細胞を用いての放射線晩発効果を調べることは意義深いものと思われる。

本研究では、我々の樹立した肺臓由来細胞に種々の線量のX線(線量率 60R/minを照射した。このときの急性効果としての線量-生残率関係と、晩発効果としての線量-寿命短縮率関係を調べ、両者の効果の大きさの比較から、放射線のもたらす非特異的寿命短縮を評価する。

X線照射後の、コロニー形成法で調べた生残率は、 $D_0=110R$, n 値 2.4 の曲線関係を示した。生残率率は、コントロールの余命に対する、被照射細胞の余命を百分率で表示する。試験管内寿命中期に照射した場合、 $D_0=600R$, n 値 1.0 の直線的な線量依存型の寿命短縮がみられた。

ヒト二倍体細胞の継代培養樹立後、種々の培養時期に、比較的低線量のX線を照射した場合の余命短縮率および寿命短縮率の加齢に伴う変動を比較すると、いずれの短縮率でみても、晩発効果の感受性は細胞寿命を通して一定ではなく、とくに、余命短縮率でみると細胞加齢に伴って感受性が増大することが認められた。ところが、急性効果は細胞寿命の大部分を通して一定であった。ただし、現在までの実験経過において、X線未照射および被照射のすべての細胞系において、癌化あるいは形質転換を示唆するよう

な増殖の異常は認められてはいない。

以上のことから、ヒト二倍体細胞を用いることにより、放射線の急性効果と晩発効果が明確に区別して評価できることがわかった。放射線の細胞寿命を修飾する機構についてはいくつかのアプローチがなされているが、まだほとんどわかっていない。放射線による DNA 損傷修復能の定量的測定を行なったが、修復能が加齢に直接関与しているという証拠は得られていない。細胞に種々の線量の X 線を照射後、 ^3H -チミジンを含む培養液中で種々の時間培養し、ラベルされた核を持つ細胞の割り合いを算出してみた。十分な時間培養しても、ラベルされない核をもつ細胞は分裂能力を失った非分裂細胞とみなすことができる。照射後、 ^3H -チミジンを含む培養液中で90時間培養した後の、非分裂細胞の割り合いは線量に依存して直線的に増加する。この結果は、余命短縮率が線量依存型の直線性を示す結果と対応する。即ち、分裂細胞から非分裂細胞への移行を放射線が促進するために、細胞集団の寿命短縮が起これると考えられる。このことは、別の実験結果からも示唆された。

論文審査の結果の要旨

放射線による生体寿命の修飾は大きな問題となっている。放射線発癌により動物の自然死が減少し、放射線誘発非特異的寿命短縮の解析が困難になっている。本研究では、培養系におけるヒト由来細胞が寿命を持ち、決して放射線により癌化しないことを利用して、培養ヒト由来細胞における細胞寿命の修飾機構を解析した。X線あるいは熱中性子線は細胞集団の寿命を短縮した。その効果は線量の増加に依存して増大し、寿命短縮の感受性は加齢に伴って増大する。熱中性子線の RBE は急性効果、晩発効果共に 2-3 であった。しかし適当な濃度のヒドロコルチゾンでは細胞集団の寿命を約30%延長した。特殊な方法により集団中の最大寿命を持つ細胞群の分離に成功したが、この最大寿命は放射線あるいはホルモンにより増減しなかった。以上の結果より、著者は、細胞寿命は分裂系における細胞分化を反映すると推定し、細胞寿命の修飾機構の一因は、老化過程における分裂系から非分裂系への分化過程を修飾することであると結論した。この研究は老化と云う現象の機構の解明に寄与するところが大きい。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。