

氏 名	ひろ せ ひで き 弘 瀬 秀 樹
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1452 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	定常強磁場の生体影響に関する細胞生物学的研究：磁場配向，細胞増殖， 及び，遺伝子発現に対する作用

論文調査委員	(主 査) 教 授 米 井 脩 治	教 授 山 極 壽 一	教 授 佐 藤 矩 行
--------	----------------------	-------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

近年，医療分野や工業分野をはじめとして，強磁場発生装置の利用が急激に増加している。しかしながら，定常強磁場の生体影響については，必ずしも解明されているわけではない。本研究では，このような定常強磁場の生物に及ぼす影響を検索する一環として，磁場のグリア芽細胞の配向，細胞増殖，及び，癌原遺伝子の発現に対する影響を検討した。まず，定常強磁場の磁場配向ならびに細胞増殖に対する影響を，神経系の細胞であるグリア芽細胞について検討した。グリア芽細胞は，単独培養では，10テスラ(tesla; T) 定常磁場の磁束方向に関係なく四方に増殖したが，コラーゲンをを用いた包埋培養を行った結果，細胞を磁場の磁束方向に対して垂直に配向させることに成功した。また，10T 磁場曝露は，コラーゲン培養細胞の細胞増殖には影響しなかった。免疫細胞染色により，コラーゲン培養細胞の微小管の磁束に対する垂直の配向を検出できたことから，細胞の配向には，微小管の磁場に対する反応が関与している可能性が示唆される。また，コラーゲン線維の定常強磁場に対する垂直の配向が報告されていることから，グリア芽細胞の磁場配向は，磁場に対して反応した微小管，あるいは，磁場配向したコラーゲン線維の作用による反応である可能性が考えられる。これらの成果は，神経組織の再構築に有効な手段を提案している。次に，定常強磁場の c-Jun, c-Fos, 及び，c-Myc 遺伝子の発現に及ぼす影響を，それらの遺伝子産物である蛋白質の発現量を指標に検討を行った。最長72時間の曝露期間中，磁場勾配の殆どない10 T 定常磁場は，HL-60細胞の c-Jun, c-Fos, 及び，c-Myc の発現に対して影響しないことが分かった。41.7 T/m の磁場勾配を示す6 T 定常磁場は，曝露24時間以降に HL-60細胞の c-Jun 発現を増加させることを明らかにした。c-Jun 発現の増加は，磁場勾配の殆どない6 T 及び10 T 定常磁場を曝露した細胞では検出されなかったことから，磁束密度に依存した反応ではなく，磁場勾配に依存する反応であることが示された。さらに複数の磁束密度と磁場勾配を示す定常磁場による曝露実験を実施することにより，定常強磁場による c-Jun 発現の増加は，磁場の物質に及ぼす力で，磁束密度 (T) と磁場勾配 (T/m) の積により定義される磁気力 (T^2/m) と関連することを明らかにした。これらの結果から，磁気力が生物変化に影響することが示唆される。さらに，強定常磁場による c-Jun 発現の増加のメカニズム解析を主眼として検討を進めた。c-Jun 発現の増加という細胞応答は，MAPキナーゼシグナル伝達系によって調節されていることから，そのカスケードの何処かに磁場が影響していると考えられた。MAP キナーゼスーパーファミリー分子のうち，c-Jun 発現に直接関与する (c-Jun のすぐ上流に位置する) JNK1 及び ERK2 の磁場による発現量の変化を確かめたが，それらの変化は検出されなかった。また，強い磁気力を示す6 T 定常磁場曝露で検出された c-Jun, 及び，c-Jun のリン酸化の増加は，p21, Hsp70 及び Hsp27 の発現には関連を示さなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

最近になって，医療や工業の分野などで強磁場発生装置の利用が急激に増加している。磁場の生物影響には社会的にも大きな関心が寄せられている。医療現場での MRI の実用化，あるいは，リニアモーターカー実現に向けた取り組みなどに伴い，人体がテスラ (T) オーダーの定常磁場に曝露される機会は今後増える傾向にあることから，その生物影響の解明が待

たれている。しかし、定常強磁場の生物影響研究は、十分になされているとはいえない。申請者の研究では、超伝導磁石を用いた強定常磁場曝露装置を使って、まず、細胞の磁場配向ならびに細胞増殖に対する影響を神経系の細胞であるグリア芽細胞について検討した。単独培養では強磁場による増殖方向の制御はできないが、10 T 曝露を細胞外基質であるコラーゲンの包埋培養に応用することで、細胞の増殖方向を制御できることに成功した。10 T 磁場曝露は細胞増殖には影響しなかった。また、コラーゲン線維が定常強磁場に対して垂直に配向することから、グリア芽細胞の磁場配向は、磁場に対して反応した微小管、あるいは磁場配向したコラーゲン線維の作用に対する細胞応答である可能性を考察している。定常強磁場を曝露したコラーゲンで包埋培養したグリア細胞と神経細胞を共存培養することで、神経線維の伸長をグリア細胞と同じ方向に誘導できる可能性があり、申請者の研究は、*in vitro* での神経回路網の構築あるいは傷害を受けた神経組織を正常な状態に再構築するための有効な手段を提案している。次に、申請者は、定常強磁場の細胞がん化作用を知るために、がん遺伝子 c-Jun の発現に及ぼす影響を検討した。磁束密度が最大値である10 T の定常磁場は HL-60細胞の c-Jun 発現に対して影響しないが、41.7 T/m という大きい磁場勾配を示す6 T では c-Jun 発現を顕著に増加させた。しかし、6 T でも磁場勾配の殆どない場合の定常磁場では c-Jun 発現の増加が検出されなかった。このことから、c-Jun 発現の増加は磁束密度ではなく磁場勾配に依存すると考えた。さらに、複数の磁束密度と磁場勾配を示す定常磁場の曝露実験により、c-Jun 発現に対する磁場の影響は、磁束密度と磁場勾配の積で表される磁気力の大きさに依存していることを見出した。これらの結果は磁気力の変化が生物に大きな影響を与える可能性を示唆している。これらの結果はこれまでに報告された例がなく、本研究で初めて明らかになった事実であり、磁場影響を考察する上で、さらに、今後の磁場研究を進める上で貴重な事実になる。今後は、曝露条件として磁場勾配も考慮し、磁気力と生物影響との関連性を考察することで、新たな知見が得られる可能性が高くなった。ただし、細胞の配向でも、遺伝子発現の誘導でも、定常磁場作用の分子機構はまだ詳しく理解されているわけではない。むしろ、これらの問題は今後の申請者の課題であるだけでなく、本研究が他の研究者に強い刺激を与え、磁場の生物影響を細胞や分子のレベルで明らかにしようとする研究を大きく発展させることが期待される。

申請者の研究は、磁場の生物影響の研究に大きな貢献をするものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

本論文及び参考論文に報告されている研究業績を中心として、これに関連した研究分野について試問した結果、合格と認めた。