

氏 名	たか はし あき ひさ 高 橋 昭 久
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	論 理 博 第 1393 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 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	Different inducibility of radiation- or heat-induced p53-dependent apoptosis after acute or chronic irradiation in human cultured squamous cell carcinoma cells (ヒト培養扁平上皮がん細胞における急照射または緩照射後の p53 依存的な放射線または温熱誘導性アポトーシス誘導能の違い)
論文調査委員	(主 査) 教 授 山 岸 哲 教 授 米 井 脩 治 教 授 佐 藤 矩 行

論 文 内 容 の 要 旨

申請者は、あらかじめの放射線被曝 (pre-treatment) の経験がある場合は、その後のチャレンジの放射線によって誘導される生物影響のあらわれ度合いに違いがあるのかどうかについて着目して研究を行っている。これまでに申請者は、あらかじめの低線量率放射線緩照射により、その後の放射線被曝に対して、癌抑制遺伝子産物 p53 の蓄積誘導能が低下することを報告している。本研究では p53 の遺伝子型のみが異なる細胞を用い、放射線の急照射または緩照射の被曝経験とその後の放射線または温熱によってもたらされるアポトーシス誘導能の違いが p53 遺伝子に依存するかどうかを明らかにすることを目的とした。

ヒト培養細胞 (SAS) に変異型 p53 遺伝子を導入した SAS / mp53 細胞およびコントロールベクターを導入した SAS / neo 細胞を用いた。その結果、(1)放射線または温熱により、SAS / neo 細胞のみ p53 および Bax の蓄積誘導、Caspase-3 および PARP (ポリ ADP リボース合成酵素) の切断による活性化、アポトーシス小体の出現および DNA の断片化がみられた。(2)低線量率緩照射 (25 時間、総線量 1.5 Gy) 直後、放射線急照射 (5 Gy) または温熱処理 (30 分間) した時、アポトーシス誘導能が低下した。(3)低線量率緩照射 (25 時間、総線量 1.5 Gy) で不感となった細胞でも 24 時間培養することで放射線急照射 (5 Gy) または温熱処理 (30 分間) によるアポトーシス誘導能が回復した。(4)急照射 (1.5 Gy) 直後および 25 時間後、放射線照射 (5 Gy) または温熱処理 (44℃, 30 分間) した時、アポトーシス誘導能は低下しなかった。

このように、あらかじめの低線量率緩照射により、p53 依存的な放射線または温熱によってもたらされるアポトーシス誘導が抑えられることを確認できた。申請者は、この機構について実験的検証は行っていないが、(1)あらかじめの低線量率緩照射により誘導されるタンパク質が、後の放射線および温熱による細胞ストレスを緩和させているのか、(2)あらかじめの低線量率緩照射により p53 の安定化および活性化が妨げられているものと考えた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

放射線の生物作用についてはこれまでに多くの知見が得られているが、そのほとんどはかなりの高線量、高線量率での実験結果に基づいたものである。しかし、現在、もっとも大きな問題は低線量域での放射線的作用である。こういった研究がこれまで行われなかった一番の理由は、低線量率でしかも長時間放射線暴露させることのできる装置がなかったことであろう。1997 年頃に京大放射線生物研究センターに設置されたガンマー線照射装置の完成は放射線生物学者の夢をかなえるものであった。本研究は、この装置を用いてきわめて低い線量率で長時間照射することによって、放射線の急照射と緩照射による作用の違い、あらかじめ低線量率で照射した後に急照射を行ったときの放射線適応応答、さらに、それらの p53 依存性について詳しい解析を行った。その結果、放射線や温熱処理によって、SAS / neo 細胞のみ p53 に依存したアポトーシスがみられた、低線量率緩照射 (25 時間、総線量 1.5 Gy) 直後に放射線急照射 (5 Gy) または温熱処理 (30 分間) した時、アポトーシス誘導能が著しく抑制された、低線量率緩照射 (25 時間、総線量 1.5 Gy) で不感となった細胞でも 24 時間後では再び

放射線急照射（5 Gy）または温熱処理（30分間）によるアポトーシスの誘導が起こることを示した。一方、急照射直後および25時間後、放射線照射した時アポトーシス誘導能は抑制を受けなかったといった成果を得ている。

申請者の研究成果は、世界的にも初めてのものであり大きな注目を受けている。ただし、審査委員からは、この放射線適応応答の生物学的な意義をより深く考察すべきだという意見も出された。また、この放射線応答をアポトーシスの誘導だけで検討しているが、突然変異や染色体異常の誘発のような別の現象で今後観察すべきだという意見も出された。しかし、申請者の低線量、低線量率放射線の作用解明の意志がきわめて強いことを考えると、今後さらなる発展が十分に期待できるという点では審査委員全員の意見が一致した。

申請者のこれらの研究の放射線生物学研究における意義は大きい。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。平成13年1月25日、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。