

Title	微量変異原を投与されたマウス胸腺, 脾, および腸上皮における細胞の間期死反応
Author(s)	衣田, 誠克
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35464
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	衣 田 誠 亮
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7336 号
学位授与の日付	昭和61年5月12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	微量変異原を投与されたマウス胸腺、脾、および腸上皮における 細胞の間期死反応
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞
	(副査) 教授 坂本 幸哉 教授 近藤 宗平

論文内容の要旨

[目的]

ヒトでもマウスなどの実験動物でも、発生の初期胚は放射線や各種薬物に曝露しても奇形は発生しない。これは、催奇性損傷をもつ細胞が自爆して、健全な細胞がそれにとってかわる“細胞交代型の修復”が強く働くためと考えれば説明できる。他方、成体でも微量の放射線や薬物で“自爆死”すると思われる細胞群が存在する。最近、このような自爆死は、個体レベルの自然治癒の引き金の役目をしているのではないかという点で注目をあび始めた。自爆死はG0またはG1期におけるので、ここでは間期死という慣用語を用いる。

本研究では、放射線や化学変異原のマウス個体への微量投与で誘発される間期死反応を、胸腺、脾、回腸陰窩上皮の各細胞について定量的に解析した。間期死の検出には、従来の方法に加え、新たに開発した方法、すなわち処理した動物個体の器官の凍結切片を作製し、組織中の死細胞を検出する高感度手法を使用した。

[材料および方法]

- 1) 動物：用いたマウスの検討は、N4, C3H/HeJ, PT, HT, ST/bJ, C57BL/6J, A/J, およびCD-1 (nu/nu) で、いずれも生後10~15週齢のものを用いた。
- 2) 残存細胞測定法：X線の全身照射または化学変異原N-ethyl-N-nitrosourea (ENU), N-methyl-N-nitrosourea (MNU), urethane, 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) の腹腔内投与を行い、適当な時間をおいて屠殺した。マウスから胸腺と脾臓を摘出し、それぞれHanks液にてリンパ球を洗い出して細胞浮遊液を作製し、血球計算盤で細胞数を数えた。

3) 間期死細胞の直接検出法: マウスにX線の全身照射またはENU, MNU, urethane, bleomycinの腹腔内投与を行い, 4時間後に屠殺した。胸腺, 脾臓および回腸末端部を摘出し, 6 μm の凍結切片を作製した。切片を0.02%エリスロシンB液にて染色し, 陽性に染まった細胞を間期死したものと判定した。胸腺と脾臓では1視野(250 \times 250 μm^2)あたりの, また回腸では1陰窩あたりの間期死細胞数を測定した。

[結 果]

1) 胸腺および脾におけるリンパ球の残存率と作用原の投与量の関係: N4マウスにX線250R, またはENU (100 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{体重}$), MNU (50 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{体重}$)を投与すると, 胸腺及び脾のリンパ球数は2時間後に一時上昇し, 4時間後から24時間後まで経時的に漸減した。

作用原の投与量をいろいろ変え, 投与24時間後のリンパ球数の残存率を比較した。マウスにX線を照射した時は, 50, 100, 250Rと線量の増加に対応して細胞残存率は準直線的に低下した。N4マウスにENUとMNUを投与した時の残存率の低下は投与量に応じて準直線的であったが, urethaneや4NQOの時の減少では閾値があるようにみえた。

2) 微量曝露域における間期死の反応曲線: 胸腺においては, X線誘発の間期死は7系統のマウスすべてにおいて10Rで検出でき, 線量とともに準直線的に上昇した。特にN4は高感受性で, 1Rでも検出できた。回腸陰窩でも間期死は10Rで検出できたが, この場合には系統差はほとんどみられなかった。

高感受性のN4系統を用いて化学発癌剤の間期死誘発を胸腺, 脾および陰窩で比較した。ENUとMNUは胸腺と陰窩に強い誘発力を示したが, 脾臓については間期死を誘発しなかった。urethaneは胸腺と脾臓のみ, また, bleomycinは陰窩にのみ間期死を誘発した。methylprednisoloneによる間期死反応は, 胸腺ではX線の場合と同様にN4系統で高感度で起こったが, 回腸陰窩では全く検出されなかった。

3) 間期死高感受性特性の遺伝様式: 低線量の放射線による胸腺への間期死誘発にはマウス系統間に明らかな差が認められた。N4は高感受性で, C3H, HTは抵抗性であった。そこでN4と, C3HまたはHTとのF₁マウスについて調べたところ, F₁はいずれも高感受性を示した。換言すれば, 間期死高感受性の特性は優性に遺伝した。

[総 括]

間期死反応の高感度検出法を考案し, 微量作用原による胸腺, 脾および回腸陰窩の各細胞に生じる間期死反応を定量的かつ短時間に検出することに成功した。放射線による間期死に対し, 高感受性の反応を示すマウスをみつけ, その特性は優性に遺伝することを証明した。

論文の審査結果の要旨

本研究は, マウスに微量の放射線や化学物質を投与したときに起こる細胞死の高感度検出法を開発し,

明らかにしたものである。詳細な分析により、細胞死の感受性に系統差があること、および高感受性特性は優性に遺伝することを初めて証明した。全身的抵抗機能、および癌化感受性の機構を解明するのに役立つ新しい研究として学位に値する。