OUKA
Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 胎児期X線照射による突然変異の誘発と発癌 |
| Author(s) | 本行, 忠志 |
| Citation | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37203 |
| 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

【15】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 本行(ほんぎょう)　忠志(ただし) |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第9666号 |
| 学位授与の日付 | 平成3年3月26日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科　生理系専攻<br>学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | **胎児期X線照射による突然変異の誘発と発癌** |
| 論文審査委員 | (主査)<br>教授　野村　大成<br>(副査)<br>教授　小塚　隆弘　教授　北村　幸彦 |

## 論文内容の要旨

(目　的)

胎内被曝によって癌が誘発されるか否かはヒトにおいては長い間論議の的であったが，広島・長崎の胎内被爆者に成人型の癌が発生する可能性が最近の疫学調査により明らかになった。このようなヒトでの調査結果は動物実験の結果より予測されたことであったが，ヒト，実験動物ともに胎内被曝によって，癌，特に白血病は誘発されにくいことなど，新生児期，幼児期および成熟期被曝と大きく異なっている。我々は，in vivo 体細胞突然変異検出系マウス（PT×HT $F_1$，以下PTHT$F_1$とする）を用い，胎内被曝による胎児細胞での突然変異の誘発を行ってきたが，癌はほとんど誘発されなかった。そこで，胎内被曝したマウスの皮膚に生後，12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）を塗布することにより癌の誘発を試み，胎児細胞に生じた突然変異との関係を明らかにすることを目的とした。

(方　法)

PT雌マウスとHT雄マウスを交配し，妊娠10.5日目にX線照射を行なった。1.03Gy の急照射（0.543 Gy／min），緩照射（0.0043Gy／min）および0.30Gy の急照射（0.543Gy／min）を行なった。PTHT$F_1$マウスを麻酔し，生後6週目に変異スポットを調べた。PTHT$F_1$マウスは，a遺伝子座以外の7つの毛色劣性遺伝子座において野生型遺伝子とヘテロになっている(a／a，ln／＋，pa／＋，b／＋，pc$^{ch}$／＋＋，d／＋＋，pe／＋）ため均一な黒色の毛皮により覆われている。胎児期にこの毛色遺伝子座の野生型遺伝子に変異が起こると，その変異細胞由来の部分の毛だけが，黒色の毛皮の中に茶～灰白色のスポットとして検出される仕組みになっている。変異スポットを検出した後，マウスをA，Bの2群に分け，TPAを塗布した。A群では，PTHT$F_1$マウスの背部の毛を2×3㎝抜去し，TPA

(100μg／mlアセトン溶液) 0.1ml (10μg) を週2回, 18週間塗布した。B群は, PTHTF$_1$マウスの背部の毛をすべて剃毛し, 刷毛を用いTPA (50μg／mlアセトン溶液) 0.4ml (20μg) を週2回, 46週間生後1年まで塗布した。いずれの群も生後1年で屠殺し, 各臓器の肉眼的, 顕微鏡的検索を行なった。

(結　果)

変異スポットの頻度は照射線量に比例して増加した。1.03Gy X線照射において, 変異スポットの発生頻度は, 急照射 (14.1%) と緩照射 (13.3%) で差はなかったが, スポットの大きさは, 緩照射照射 (45㎟) では急照射 (189㎟) の約¼であった。いずれの照射群においても, X線照射のみでは腫瘍発生頻度は増加しなかったが, 胎内被曝したマウスに生後TPAを塗布することにより腫瘍が発生した。A群では, 皮膚癌とヘパトーマが照射線量に比例して発生した (0, 0.3, 1.03Gy の順に皮膚癌 0, 2.6, 10.6%, ヘパトーマ 3.4, 20.0, 34.8%)。ヘパトーマは雄マウスのみに発生した。パピローマは, TPA塗布終了後消失したものが多かったのに対し, 皮膚癌 (squamous cell carcinoma 4匹および pigmented basal cell carcinoma 2匹) はTPA塗布終了後より急速に大きくなった。緩照射により, 皮膚癌およびヘパトーマの発生頻度は急照射の約$^1/_5$ (1.7および9.4%) に減少した。また, ヘパトーマの平均容積も急照射を受けたものよりずっと小さかった。いずれの群においても白血病の発生は見られなかった。B群においては, 皮膚癌の発生率が急照射で3.4%, 緩照射で0%, ヘパトーマは, 急照射で11.9%, 緩照射で6.5%と, 全体として発生率はA群より低いが, よく似た結果が得られた。B群のほうが, より多量のTPAを広範囲に長期間塗布したのであるが, 毛を抜去したほうが剃毛した場合よりもより多くのTPAを吸収したものと考えられる。B群においては, TPA塗布群に白血病が1.7～2.1%, 色素沈着を伴う脾腫が5.2～16.7%に見られたが, X線照射とは無関係であった。

(統　括)

1) 胎児期照射により, 胎児細胞に体細胞突然変異が誘発されたが, それのみではこれまでの報告と同じく腫瘍は発生しなかった。

2) 胎内被曝を受けたマウスに, 生後, TPAを塗布すると, 皮膚癌, ヘパトーマ等が発生した。腫瘍発生頻度はX線照射線量に比例した。しかし, 白血病は誘発されなかった。

3) 体細胞突然変異で見られたと同様に, 緩照射で, 腫瘍の発生頻度と大きさの減少が見られた。

4) 放射線により誘発された胎児細胞の前腫瘍性変異は, 突然変異と同じく何十回もの細胞分裂を越えて受け継がれ, 生後に与えられたTPAにより腫瘍化したものと考えられる。

5) この結果は, 原爆で胎内被爆した人に白血病は発生せず, 成人型の癌が増加しつつあるという最近の疫学調査を強く支持している。

## 論文審査の結果の要旨

放射線の胎児への照射により癌が誘発されるか否かは, 長い間論議がかわされている。事実, ヒト, 実験動物ともに胎児期の被曝は, 新生児期や成熟期の被曝と違い, 癌, 特に白血病は誘発されにくい。

本研究においても，マウスの胎児期にX線を照射すると，照射線量に比例して胎児細胞に体細胞突然変異が誘発されるが，それのみでは腫瘍は誘発されない。しかし，胎児期に線量および線量率の異なるX線を照射したマウスに，生後，ＴＰＡを塗布すると，白血病は誘発されないが，胎児への照射線量に比例して成人型の癌，すなわちヘパトーマと皮膚癌が発生した。また，マウスの胎児にX線を低線量率で照射すると，突然変異率は高線量率照射の約⅓に減少し，生後ＴＰＡを塗布すると腫瘍の発生頻度も約½－⅕に減少し，腫瘍結節の大きさも突然変異スポットの大きさと同じように著しく減少することを見つけている。このことは，X線により，胎児細胞に，突然変異と同じく，何十回もの細胞分裂を越えて伝達されるような変異が誘発され，それが，生後与えられるＴＰＡにより腫瘍化したものと考えられる。本論文は，子宮内被曝による発癌が胎児細胞の突然変異に起因することをin vivoで始めて証明したものであるとともに，原爆で胎内被曝した人に白血病は発生しなくても，成人型癌が増加することを予知し，示唆したものとして高く評価される。よって，学位に値するものである。