



Title	252Cf中性子線の子宮内被曝によるマウス体細胞突然変異と発がん
Author(s)	須藤, 和勇
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41238
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	須藤和勇
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第14096号
学位授与年月日	平成10年7月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	^{252}Cf 中性子線の子宮内被曝によるマウス体細胞突然変異と発がん
論文審査委員	(主査) 教授 野村 大成 (副査) 教授 井上 俊彦 教授 黒川 信夫

論文内容の要旨

〔目的〕

胎児期に放射線に被曝すると癌が誘発されるか否かは、ヒトにおいても実験動物においても、長い間、論議がかわされてきた。本実験においては、広島型原子爆弾に類似した放射性物質 ^{252}Cf (65%中性子、残りはガンマ線)を[PT×HT] F_1 マウス(以後、PTHTF $_1$ マウスと呼ぶ)の胎児期に照射し、生体での体細胞突然変異を提出するとともに、生後、フェノバルビタールやTPAを作用させ、癌の誘発を行い、標準線源に対する中性子線の生物効果比(Relative Biological Effectiveness, RBE)を哺乳動物個体にて求め、ヒトへのリスク推定の資料とするのを目的とする。

〔方法および結果〕

1) 体細胞突然変異の誘発

PT 雌および HT 雄マウスを交配し、妊娠10.5日目に $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線(0, 0.6, 1.03 Gy)、または ^{252}Cf 中性子線(0, 0.15, 0.20, 0.30 Gy)を照射した。[PT×HT] F_1 マウスは a 遺伝子座以外の 7 種類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/+、pc/+)。胎児期に上記毛色遺伝子座の野生型遺伝子に変異が起きると、その変異細胞由来の部分の毛だけが、生後、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。変異スポットの発生頻度は $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線の照射線量に比例して増加($p < 0.001$)し、その頻度は、これまでに得られたX線照射の場合とほぼ同程度であった。即ち、linear に上昇する線量域では $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線とX線との間には突然変異の誘発率には全く差がなかった。しかしながら、 ^{252}Cf による体細胞突然変異は、非常に低い線量域においても、 ^{252}Cf 照射量の増加とともに有意に上昇した($p < 0.001$)。

2) 腫瘍の誘発

毛色突然変異を生後 6 週齢にて検出した後、0.05% Na Phenobarbital (NaPB) 含有飲料水投与群と NaPB 非含有群の 2 つの実験群に分けた。また ^{252}Cf 0.15 Gy 照射群と非照射群は毛色突然変異検出後、背部毛をバリカンにて刈り

取り、12-O-tetra-decanoylphorbol-13-acetate [TPA, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ アセトン溶液0.4 ml (20 μg)] を週2回46週間塗布した。 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線単独では若干の腫瘍発生率の増加はあるが、有意な増加は認められなかった。NaPB 水溶液のみでも若干の腫瘍発生率の増加はあったが、子宮内 γ 線照射後 NaPB 水溶液を飲ますことにより、有意に肝腫瘍 (hepatoma) の増加がみられた。

$^{60}\text{Co}-\gamma$ 線の場合と同じように ^{252}Cf 単独では妊娠10.5日目に照射しても、有意な腫瘍の増加はなかった。 ^{252}Cf 照射を行い、生後 NaPB を飲ませた場合も、0.15 Gy 照射では有意な増加ではなく、0.3 Gy 照射の場合のみ有意に肝腫瘍の発生率が増加した。0.15 Gy 照射後 TPA を塗布した実験も行ったところ、1 Gyあたりの肝腫瘍誘発率は0.91と、TPA は NaPB (0.30) に比べて、約3倍の強い腫瘍促進効果があった。また、皮膚腫瘍 (papilloma および squamous cell carcinoma) の誘発率も0.91と非常に高い値を示した。

本実験において、肝および皮膚腫瘍の他に肺腫瘍が発生したが、対照群と有意の差はなかった。まれな腫瘍としては、メラノーマ、白血病、子宮頸癌が発生した。

3) ^{252}Cf の生物効果比

以上の結果から、 ^{252}Cf による体細胞突然変異の誘発頻度および腫瘍発生率を求めた後、RBE を計算した。突然変異の場合には $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線と X 線の間には全く差はなく、RBE は1であった。 ^{252}Cf の場合には6.6となり、 ^{252}Cf 放射能の65%は neutron であるので、計算上 neutron の RBE は9.7になった。腫瘍は NaPB や TPA で促進させた場合しか有意に増えていないため、NaPB および TPA 単独投与による腫瘍発生率を差し引いた値から ^{252}Cf の腫瘍誘発率と RBE を求めた。NaPB 促進による ^{252}Cf 1 Gyあたりの肝腫瘍誘発率は0.30となり ($^{60}\text{Co}-\gamma$ 線は0.15/Gy)，腫瘍発生の RBE は突然変異に比べ低く2.0となった。neutronだけを比べると2.5となった。しかし、TPA による促進後では、 ^{252}Cf の RBE は6.1～9.1、 ^{252}Cf neutron の RBE は8.8～13.5となり、突然変異とほぼ同じ値を示した。

[総括]

1. 広島型原爆と同じように中性子線を含む ^{252}Cf を PTHTF₁ マウス胎仔に照射することにより、 ^{252}Cf は $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線に比べ、約6倍、中性子線のみでは約10倍も突然変異を高率に誘発することを哺乳動物個体を使って初めて明らかにした。
2. ^{252}Cf および ^{60}Co 子宮内照射のみでは、腫瘍は有意には誘発されなかったが、生後、NaPB や TPA を投与することにより、肝腫瘍と皮膚腫瘍が有意に発生した。腫瘍発生における ^{252}Cf 中性子の RBE は、NaPB で2.5、TPA で8.8～13.5と大きく変化した。これは、発癌過程において初期過程（おそらく突然変異）に加え、促進、進展過程が重要な役割を示していることを示している。
3. これらの成果は、ヒトへの中性子線の遺伝リスクを決める上で、哺乳動物では重要かつ唯一の資料となるとともに、胎児期に原爆に被爆した生存者に、高齢化とともに成人型の癌が増加することを裏付けている。

論文審査の結果の要旨

胎児期に放射線に曝すると癌が誘発されるか否かは、ヒトにおいても実験動物においても、長い間、論議がかわされてきた。本論文は、広島型原子爆弾と同じように中性子線を含む ^{252}Cf (65% 中性子、残りはガンマ線) を PTHTF₁ マウス胎仔に照射することにより、 ^{252}Cf は $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線に比べ、約6倍、中性子線のみでは約10倍も体細胞突然変異を高率に誘発することを哺乳動物個体を使って初めて明らかにした。また、 ^{252}Cf および ^{60}Co 子宮内照射のみでは、腫瘍は有意には誘発されなかったが、生後、フェノバルビタールや TPA を投与することにより、肝腫瘍と皮膚腫瘍が照射線量に比例して有意に高く発生することを明らかにした。腫瘍発生における ^{252}Cf 中性子の RBE は、フェノバルビタールで2.5、TPA で8.8～13.5と大きく変化した。これは、発癌過程において初期過程（おそらく突然変異）に加え、促進

進、進展過程が重要な役割を有していることを示している。また、本実験結果は、胎児期に原爆に被爆した生存者に、高齢化とともに成人型の癌が増加することを裏付けている。

これらの成果は、ヒトへの中性子線の遺伝および癌リスクを決める上で、哺乳動物での重要かつ唯一の資料を提供するものであり、学位の授与に値する。