



Title	Effects of fission neutrons on human thyroid tissues maintained in SCID mice
Author(s)	足立, 成基
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54201
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【43】

氏 名	あ だ ち しげ 基 足 立 成 基
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 3 6 1 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学 位 論 文 名	Effects of fission neutrons on human thyroid tissues maintained in SCID mice (SCIDマウスに維持されたヒト甲状腺組織への核分裂中性子線の影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 藤 堂 剛 (副査) 教 授 畑 澤 順 教 授 井 上 武 宏

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

放射線は、人や動物に様々な影響を及ぼす。特に中性子線はX線やガンマ線に比べ、培養細胞や実験動物において、突然変異、染色体異常、がん等をより高頻度に誘発することが知られている。しかし、中性子線の人体影響に関しては、原爆生存者の疫学調査（広島と長崎の差）及び核施設事故によるわずかな被曝例の調査しかなく、ヒト組織を用いた研究が必要である。我々は、正常ヒト臓器・組織を重度複合免疫不全マウス（SCID；severe combined immunodeficiency）に移植することにより、その形態や機能を長期間（～3年間）維持することに成功し、X線やガンマ線照射によるヒト甲状腺組織への直接影響等を報告してきた。

本研究では、SCIDマウスにヒト甲状腺組織を移植し、核分裂中性子線及び¹³⁷Csガンマ線照射が、ヒト甲状腺組織の機能と遺伝子発現に与える影響を調べ、放射線線種による違いについて解析した。

〔 方 法 〕

ヒト甲状腺組織はバセドウ氏病患者（20、23歳 女性）で、内科的治療により内分泌学上正常化した。美容上の問題のため切除された甲状腺組織を倫理委員会の承認を得て実験に用いた。組織片を5～6mm立方に細切し、C57BL/6J-SCIDマウス（N₁₂F₂₀；IgG，IgMが検出限度以下。以後SCIDマウスとよぶ）に皮下移植した。

- 1) 形態変化の観察：ヒト甲状腺組織（20歳）23片を移植したSCIDマウスを照射群、非照射対照群に分けた。近畿大学原子炉UTR-KINKI（出力1W、中性子線及びガンマ線線量率0.2 Gy/h）にて7日間隔で6週にわたり核分裂中性子線照射を行った。移植組織を照射1週間後にマウスから摘出し、形態変化を観察した。対照として、移植同期の非照射SCIDマウスのヒト甲状腺組織を用いた。
- 2) ヒト甲状腺ホルモンの測定：上記マウスから照射1週間後に血液を採取し、経時的にヒト甲状腺ホルモンをラジオイムノアッセイ法（T3-RIABEAD，Dinabot，Tokyo）により測定した。対照として、移植同期の非照射組織を用いた。
- 3) 遺伝子発現の変化の観察：ヒト甲状腺組織（23歳）を移植したSCIDマウスに核分裂中性子線0.2，0.4，0.6Gyと¹³⁷Csガンマ線1.0，2.0，3.0Gyを照射した（照射群22片、非照射対照群8片）。¹³⁷Csガンマ線照射は大阪大学医学部GammaCell 40 Exactor（1.19Gy/min）を用いた。照射2週間後にSCIDマウスから移植組織を摘出し、マイクロアレイ（GeneChip，HG-Focus 8，500遺伝子 Affymetrix社製）により遺伝子発現の変化を調べた。対照として、移植同期の非照射ヒト甲状腺組織を用いた。

〔 結 果 〕

- 1) 核分裂中性子線による組織の変化：0.2Gyを4回及び、6回照射し移植7ヶ月後に摘

出した組織には、濾胞構造の萎縮や消失、結合組織へ置換がみられた。

- 2) 核分裂中性子線によるヒト甲状腺ホルモンの分泌低下：中性子線0.4Gy-0.8Gy照射によりヒト甲状腺ホルモン濃度が、非照射群に対し線量依存的に減少した。ガンマ線に対し、中性子線の生物学的効果比（RBE）は6.5となった。
- 3) 移植による遺伝子発現の自然変化：SCIDマウスに移植したヒト甲状腺組織を移植前のヒト甲状腺切除組織と比較すると、移植1週間で4倍以上の発現変化が調査した遺伝子8500のうち約3%にみられた。それ以降、変化はみられなかった。
- 4) 中性子線による遺伝子発現の変化：移植同期の非照射ヒト甲状腺組織と比較して、4倍以上の遺伝子発現変化を示す遺伝子数は、中性子線照射群及びガンマ線照射群で線量依存的に増加し、中性子線のRBE値は4.2となった。放射線照射群（中性子線0.4Gy, 0.6Gy及びガンマ線3.0Gy）で、特定の遺伝子に4倍以上の遺伝子発現の変化が全ての甲状腺組織においてみられた。それらは、ストレスや損傷（C7orf68, ADM, SERPINE1, ENO2, ANGPTL4, PLIN2, COL9A3, DI01）、アポトーシス（BNIP3, HK2, TFF3）や転写（CEBRD, BHLHE40）に関与する遺伝子であった。

〔 総 括 〕

1. 中性子線照射により、ヒト甲状腺組織の濾胞の消失と壊死がみられた。
2. 中性子線照射により、ヒト甲状腺ホルモンの分泌能が線量依存的に低下し、高い、RBE値（6.5）を示した。
3. 遺伝子発現において4倍以上変化のある遺伝子の数は、中性子線およびガンマ線照射により線量依存的に増加し、中性子線は高いRBE値（4.2）を示した。
4. 中性子線照射により、特定の遺伝子に4倍以上の遺伝子発現の変化がみられた。

本論文は、核分裂中性子線のヒト組織への影響を実験的に示した最初の報告であり、中性子線はヒト甲状腺組織障害に対し高いRBE値を示し、中性子線による損傷の初期過程に特定の遺伝子に関与することが示唆された。ヒトでの放射線障害発生メカニズムの解析とリスク評価に大いに役立つと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ヒト甲状腺組織を移植したSCID（重度複合免疫不全）マウスに核分裂中性子線を照射することにより、中性子線のヒト甲状腺組織の形態、機能、遺伝子変異及び遺伝子発現への影響を調査したものである。中性子線照射により、ヒト甲状腺組織は、変性、壊死に陥りヒト甲状腺ホルモン分泌量は線量依存的に減少し、核分裂中性子線の照射を受けたヒト甲状腺組織の遺伝子発現変化を示す遺伝子数も線量依存的に増加した。これら中性子線の影響は、¹³⁷Csガンマ線によるものと比べてはるかに強く生物学的効果比（RBE）

は、機能障害で6.5、遺伝子発現の変化で4.2であった。また、放射線、特に中性子線照射された甲状腺組織において特定の遺伝子に発現の変化がみられた。それらは、ストレス、損傷、アポトーシス及び転写に関与する遺伝子であった。今後、放射線障害の初期過程を研究する上で大きな知見を与えるものである。以上の如く、本論文は核分裂中性子線のヒト組織への直接影響を調べた最初の報告であり、学位に値するものと認める。