

氏名・(本籍)	種池 真(京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第317号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成11年3月26日
学位論文題目	L-バンド電子スピン共鳴装置を使用した、マウス肺のニトロキシラジカル還元能と放射線照射法の関連の検討

審査委員	主査 教授 木村 博
	副査 教授 吉田 不空雄
	副査 教授 森田 陸司

論文内容の要旨

【目的】

胸部の放射線治療において、放射線性肺炎は治療の継続を困難にさせる最大の障害である。近年、放射線照射により肺内に発生するフリーラジカルが、放射線性肺炎の原因として重要であるといわれている。それゆえに、抗酸化防御機構として肺が有するラジカル還元能が放射線照射法の違いによりどのように変化するかを検討する事は、放射線性肺炎の予防及び治療に重要な情報を得ることにつながると考えられた。

L-バンド電子スピン共鳴(ESR)装置は、小動物の体外より直接フリーラジカルを測定することができる。この装置を使うことにより、マウス肺内に投与したフリーラジカルが減衰していくのを経時的に測定することができ、それをマウス肺ラジカル還元能として評価することができる。今回の実験では、放射線照射量の多少により、放射線障害の軽減に有用とされている分割照射により、さらに放射線障害の予防および治療薬として期待されているラジカルスカベンジャー(アスコルビン酸)の照射前投与により、マウス肺ラジカル還元能がどのように変化するかを検討した。

【方法】

実験1として放射線照射量とラジカル還元能との関係を見た。マウス肺への放射線照射量を1、2、3、5、7、10Gyと段階的に変化させていき、放射線照射直後のラジカル還元能を測定した。実験2として放射線分割照射法とラジカル還元能との関係を見た。2Gy/日×5日間、3.3Gy/日×3日間、10Gy/日×1日間、の三種類の 방법으로照射を行い、それぞれ直後、1時間後、1日後、1週間後、2週間後、4週間後にラジカル還元能を測定した。実験3として放射線照射直前にマウス尾静脈よりアスコルビン酸を10、50、250、750、1250mg/kg投与し、照射直後にラジカル還元能を測定した。

マウス肺ラジカル還元能の測定法は、屠殺直後にニトロキシラジカル(4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl)を経気管支的に肺内に投与し、そのままESR装置にてマウス胸部の信号の減衰を経時的に測定し反応速度定数を計算することにより決定した。

【結果】

実験1では、ラジカル還元能は照射線量が1から5Gyまでは線量の増加と共に減少し、5Gy以上ではそれ以上の減少はみられなかった。実験2では、5分割照射と3分割照射にては一旦減少したラジカル還元能が1ヶ月後には回復するものの、1回照射では1ヶ月後でも低下したままだった。実験3では、アスコルビン酸投与量にほぼ比例してラジカル還元能は増加し、750mg/kg以上ではコントロール群さえ上回った。

【考察】

ESR測定中は、すでに大循環は停止しているため、ラジカルの消失は肺内の抗酸化防御機構によりおこる。抗酸化防御機構には、酵素系や低分子抗酸化物質などラジカルの消去または障害の修復などに関係する様々な機序がある。これらの放射線照射による能力低下の程度の違いが、放射

線照射量が5 Gyを越えるとそれ以上はラジカル還元能の低下をきたさない理由と考えられる。10Gy程度の線量の場合は、3から6ヶ月後には病理学的にも分割照射と1回照射の間で差異を生じるが1ヶ月後では有意な差はない。ラジカル還元能の差異が、形態学的にはとらえられない肺障害の違いを先行してとらえている可能性がある。またラジカル還元能の低下が、今後起こってくる肺の病理学的変化の原因となる可能性もある。アスコルビン酸の組織内濃度は投与量に比例し増加すると考えられ、アスコルビン酸の大量投与は放射線照射によるラジカル還元能の低下を阻止しうることが判明した。

【結 論】

マウスにおけるラジカル還元能と放射線照射法の関係について検討した。マウス肺の抗酸化能は、放射線照射の影響を受けるものと受けないものの少なくとも2系統あると考えられた。マウス肺の抗酸化能は、分割照射を用いることにより保護された。アスコルビン酸の投与は、放射線照射によるマウス肺の抗酸化能の低下を阻止することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は放射線照射による肺ラジカル還元能への影響を検討するために、マウス肺に種々の方法で抗酸化物質（アスコルビン酸）投与を行い、ラジカル還元能の変化を観察したものである。

1～10Gy照射で、ラジカル還元能は5 Gyまでは線量反応的に減少したが、それ以降の減少は認めなかった。10Gyの単回照射では、ラジカル還元能の回復を認めなかったが、3及び5分割照射では一ヶ月後に回復を認めた。5 Gyの照射前の大量（750mg/kg以上）アスコルビン酸投与では、ラジカル還元能は無照射群のそれをも上回った。

この結果は肺抗酸化防御機構には放射線に関与するものとしめないものがあること、分割照射がラジカル還元能を保護すること、アスコルビン酸が放射線防護剤として有用であることを明らかにしたものであり、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認められる。

なお、本学位授与申請者は平成11年1月29日実施の論文の内容とそれに関連した試問を受け合格と認められたものである。