

氏 名 (本籍)	し 穴	と 戸	ふ み 文	お 男
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	博	第 806	号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 3 年 3 月 2 4 日			
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当			
研 究 科 専 門 課 程	東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科 (博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻			
学 位 論 文 題 目	陽 子 励 起 特 性 X 線 分 析 法 に よ る 微 量 元 素 分 析 の 医 学 へ の 応 用 一 腫 瘍 親 和 性 金 属 の 集 積 特 性 と 組 織 内 微 量 元 素 組 成 一			

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 松 沢 大 樹 教 授 粟 冠 正 利

教 授 星 野 文 彦

論 文 内 容 要 旨

本研究は陽子励起特性X線分析法（PIXE法）の特徴を生かし、生物試料の微量元素分析に応用し、腫瘍親和性金属の集積と腫瘍細胞の性質との関係および微量元素組成と組織の生物学的特性との関係を明らかにすることを目的としている。

測定法として利用したPIXE法は1970年Johanssonらにより始めて行われ、 10^{-11} gの元素の検出が可能であることが報告されてから注目を浴びるようになり、様々な分野で元素分析に利用されている。この方法は、(i)測定試料が数mgと少なくてもよい。(ii)原子番号13以上のすべての元素が1回の陽子照射で分析できる。(iii)感度が $10^{-9} \sim 10^{-12}$ gと良い。(iv)前処理が比較的簡単である。(v)元素の化学形に影響されない。等の特徴をもっている。

今回の実験では測定条件として、生物試料に比較的多く含まれる鉄、銅、亜鉛およびガリウム、イッテルビウム、タリウムを注入した金属が効率よく測定できる3.5 MeVの陽子を用いた。加速器は東北大学理学部の5 MVバンデグラフ加速器である。測定のための試料はポッター型ホモジナイザーでホモジナイズし、4 μ のマイラー膜の上にのせ乾燥させ、膜の平面に対して 45° の角度から陽子を照射した。膜の平面から 45° 、陽子ビームに対して 90° の位置にSi(Li)検出器を置いた。検出器の前に58 μ のアルミニウムの吸収板をおき、原子番号20以上の元素のS/N比を向上させている。

生物試料への応用として、腫瘍親和性金属の検出に用いた。ガリウム(Ga)、イッテルビウム(Yb)、タリウム(Tl)の3種の腫瘍親和性金属が腫瘍細胞の性質により、集積に差異が認められるか否かを検討することが目的である。用いた腫瘍細胞はAH130から分離され独立した株として樹立されたAH130 FG, AH130 FGI, AH130 FN, AH130 FNI, AH130 FNI I, AH130 FNI IIである。これらの細胞は島形成能の差により区分されたものであるが、各々増殖速度等にも差が認められる。6種の腹水肝癌細胞を移植されたラットにGa, Yb, Tl, の3種の元素を各々ラット体重1 g当り2.5 μ moleを同時に注入し、24時間後に腫瘍細胞、肝臓、脳、血清についてPIXE法にて分析を行った。各腫瘍細胞では3つの金属の集積の割合に特徴的な差異が認められた。YbはAH130 FG, AH130 FN, AH130 FNI Iでは検出されなかったので主としてGaとTlとの関係について比較してみた。用いた腫瘍細胞をFG系とFN系とに大別してみると、FG系ではGaの割合が多く、FN系ではTlの割合が多くなっている。また島形成能の差から自由細胞型と島形成型とに分けてみると、自由細胞型は同系統の島形成型に比し、Gaが多く、島形成型はTlが多く集積した。自由細胞型の腫瘍細胞は増殖が速いことから、Gaは増殖の速い未分化型腫瘍に多く集積し、Tlはより分化型の腫瘍に多く集積すると考えられる。このことよ

り、 ^{67}Ga 、 ^{201}Tl の同時注入により癌細胞の分化の程度を体外計測により検出できる可能性がある。肝臓、脳、血清のGa、Yb、Tlの集積では、肝にはYbが多く、脳にはTlが検出され、血清にはGaが多いという結果であった。

更に腹水肝癌細胞、肝臓、脳、血清の微量元素の組成について分析を行った。測定できたのは原子番号20以上で、含量が 10^{-9} mole/g程度以上の元素で、鉄、銅、亜鉛、臭素が測定できた。これら4つの元素の含有率を各々について比較すると、肝と腹水肝癌では類似した組成を示したが、4つの元素の総量では肝の方が多という結果であった。脳では銅、亜鉛の割合が他の3種の試料に比べ大きいことが興味深い。血清では臭素の割合が著しく高いことが特徴的である。このように各組織では、各々特徴的な微量元素組成を示しており、PIXE法の高感度・多元素同時分析が可能であるという特長を生かし、組織内微量元素組成の測定により組織の特性の解析に利用できると考えられる。

以上のようにPIXE法は生物試料の微量元素およびその組成の解析に非常に有用であり、更に医学への応用が考えられる測定法である。

審査結果の要旨

本研究は、1回の測定で微量元素を同時分析可能であるPIXE (proton induced X-ray excitation) 法を用い、腫瘍親和性金属の集積の差異を数量的に表現し、腫瘍の特性と腫瘍親和性金属との間の関係を明らかにすること、および、組織内の微量元素組成を分析し、組織の特性と微量元素組成との関係を明らかにすること、の2つを目的として行なわれた。

現在临床上、一般的に用いられている腫瘍親和性金属に、 ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl 等があげられる。日常診療の中で、これらの核種が腫瘍の種類によって集積が異なることが知られていたが、腫瘍の種類と、これらの核種との間の関係を数量的に表現した報告はなかった。本研究では、Ga, Yb, Tl の3つの腫瘍親和性金属を、ラットに同時注入し、AH130およびそれに由来する5種の腹水肝癌への集積をPIXE法を用いて同時分析を行ない、これらの金属の集積の比率が、腫瘍細胞の特性との間に一定の関係をもつことを初めて明確に実証した。未分化と考えられる腫瘍細胞にはGaの比率が多く、より分化型と考えられる腫瘍細胞にはTlの比率が増しているという事実は、 ^{67}Ga , ^{201}Tl 等の腫瘍親和性核種の同時注入後、体外同時計測によって腫瘍の悪性度という質的診断の可能性のあることを示唆するものであり、臨床腫瘍核医学上、極めて重要な事実を明らかにしたと考えられる。

組織内微量元素組成については、同一の測定法にて測定した報告はみあたらない。この点でPIXE法は、元素組成の研究に最適である。本研究では、この利点を生かし、まずラットの肝臓、腹水肝癌、脳、血清について、微量元素組成を分析し、肝と腹水肝癌との微量元素の比率の類似性を明らかにした。最近、癌は細胞分化の異常であり分化が何らかの原因によって途中でとまっている状態であるという仮説が提唱されているが、この考えの裏付けとなり得る新しい事実である。また、肝、脳、血清は、各々個有の組成の特性を示している。このことは、PIXE法を自動化することにより、元素組成の分析が、組織の病理診断の自動化の緒口の1つになり得ることを示している。

以上のような観点から、本研究はPIXE法が腫瘍核医学上、又、病理組織診断の定量化に関する基礎的研究上重要な意義を明らかにしたと考えられる。特にGaとTlの集積の比率と腫瘍悪性度との関係、肝と肝に由来する腹水肝癌との微量元素組成の類似性、という重要な事実を明らかにしたことは、今後のこの分野の研究に重要な示唆を与えるものであり、学位を授与するにたる内容を持った論文と認められる。