

論 文 内 容 要 旨

Bacq 及び Herve (1952), Gray, Tew 及び Jensen (1952) らの先駆的な研究により, 5-hydroxytryptamine (5-HT) は哺乳動物に対して放射線防護作用を有することが示された。その後 Bacq (1954) Langendorff 及び Koch (1957) Langendorff, Melching 及び Ladner (1959), Van der Meer 及び Van Bekkum ら (1959) の研究があいつぎ, その強力な放射線防護剤としての地位が確立された。しかしながら 5-HT の生合成上の前駆体である 5-hydroxytryptophan (5-HTP) の防護作用は 5-HT に比較してはるかに軽度であるとして長い間研究の対象とはならなかった。1966 年に至って, 小林, 中村, 江藤は 5-HTP の毒性は著しく低いので, 大量投与が可能であり 5-HT の約 10 倍量を投与すれば 5-HT 投与の際にみられると同等の放射線防護効果が観察されること, 投与から X 線照射までの有効時間が 5-HT では 5~15 分程度であるのに比較して 5-HTP では 5 分~3 時間に及ぶことが確認された。

in vitro での哺乳動物細胞に対する 5-HT の放射線防護効果に関しては否定的な見解が一般的で, 有効性を認めたのはヒトの腎由来細胞とエーリッヒ腹水腫瘍細胞を用いた, Koch, Onderka 及び Seiter (1962) の報告だけである。従ってその作用機序に関する研究は主として in vivo の系により進められ, 5-HT の薬理作用による血管収縮, 低酸素状態等が注目されて来た。

本研究は 5-HT 代謝に関して異なる機能を有する数種の培養細胞を用い, 5-HT と 5-TP による in vitro での X 線防護効果の有無を再検討し, 普遍的な原則を得ることを目的とした。実験の結果は以下の通りである。

(1) Furth 氏肥胖細胞腫細胞由来の FMA 細胞は 10% 仔牛血清を含む RPMI No 1640 培養液中では 5-HT を生合成する能力を有する。5-HT は細胞質内に局在する。レセルピンの添加により細胞の 5-HT 含量は低下し, X 線感受性は上昇した。5-HT の添加により細胞の 5-HT 含量は約 7% 上昇し, X 線感受性はわずかに低下した。(DRF_{0.01}: 1.22) 5-HTP の添加により細胞の 5-HT 含量は 6 倍以上に上昇し X 線感受性は著明に変化した。(DRF: 1.81)

(2) C3H マウスの乳癌由来の細胞 FM3A とマウスメラノーマ由来の細胞 B16-C2W とはいずれも 5-HT を生合成する能力を欠く, 培養液中に 5-HT, 5-HTP を添加しても細胞内に 5-HT が有意に出現することはないし X 線感受性は不変であった。

(3) Dunn-Potter 氏肥胖細胞腫細胞由来の P-815A はトリプトファンから 5-HTP を生合成する能力を有するが, これから更に進めて 5-HT を合成する能力を欠いている。培養液中に 5-HTP を添加することにより細胞内の 5-HTP 量は 80 倍以上となったが, X 線感受性は不変であった。培養液中に添加した 5-HT はわずかに細胞内にとり込まれ, 細胞の X 線感受性は軽度に低

下した。(DRF₀₀₁: 1.29)

(4) 以上の結果から、細胞質の5-HTの増量は細胞のX線感受性の低下に寄与するが、その前駆体である5-HTPの増量は細胞のX線感受性に影響することは無いと結論できる。

ところで、5-HTのX線防護作用の原因として一時期考えられていた血管収縮、低酸素状態、低体温作用はその後の研究で葬り去られた。それは5-HT以外の薬剤でこのような作用のあるものを防護効果についてテストしたところ、防護作用と一致しなかったからである。Streffer Flugelにより腹腔内投与した5-HTのわずかな量が脳視床下部に浸透することが示された。大脳部に注入する場合は5-HTは腹腔内投与量の10分の1で防護効果が発現されるというものである。この部位こそが防護効果の鍵であり、ここから各末梢器官へつながっている訳である。末梢器官の受けた刺激を肝細胞の酸化還元電位平衡の変化として現している。in vitroにおける防護効果の機序についてLohmanらの報告も注目される。それは5-HTによるカタラーゼの防護であるが、カタラーゼの活性部位のFe⁺⁺⁺と5-HT分子が複合体を作ることが証明されている。又小林中村らはマウス脳ホモジュネートにおける脂質過酸化生成が5-HTのみならず5-HTPによっても阻止されることを観察している。放射線により生成されるフリーラジカルが細胞の脂質の酸化を介して障害発現に寄与する可能性も大きいと考えられるので、細胞レベルでの効果に関する更に進展させる研究の必要性を感じる。

いずれにしても5-HTのX線防護作用の機構について、定説は未だ得られていない現状である。

審 査 結 果 の 要 旨

従来、5-hydroxytryptamine (5-HT) (通称セロトニン) は哺乳動物に対して放射線防護作用があることが知られていた。この放射線防護作用の機構に関しては、5-HTに血管収縮作用があるところから、組織の酸素圧の低下に基づく間接的防護効果であるとの考えが支配的であった。

この研究は5-HTの放射線防護機構の解明を目的として行われた。

まず実験系に *in vivo* の複雑な系をさけ、*in vivo* で5-HT及び、その前駆物質である5-hydroxytryptophan (5-HTP) を細胞内で生産する肥胖細胞腫系の細胞群を用いている。得られた主な実験結果を列記する。

- 1) Furth氏肥胖細胞由来のFMA細胞は、培養液中で5-HTを生合成する機能を持っている。セルペンチナ剤 (ここではレセルピンを使用) を添加すると細胞内の5-HTは有意に上昇し、X線感受性は低下した。
- 2) Dunn-potter氏肥胖細胞腫由来のP-815Aはトリプトファンから5-HTPを合成するがこれから5-HT迄を合成する能力を欠いている。5-HTPの細胞内濃度を80倍に高めても、X線の感受性は不変であった。
- 3) マウスの乳癌由来の細胞FM3A、とマウスのメラノーマ由来の細胞B16-C2Wは、共に5-HTを生合成する能力を欠いている。これらの細胞の培養液中に5-HTを添加しても細胞内の5-HTは有意に上昇せず、X線感受性は不変であった。

以上の成果から、5-HTの前駆物質である5-HTPが細胞内で増加し、又5-HTが細胞外で増加しても放射線感受性は低下せず、細胞内に5-HTが増量した場合のみ放射線感受性が低下した事実に基き、5-HTの放射線防護効果は直接的効果であることを明かにした。

論文の記載についてかなり多くの不備の点が目立つし、放射線防護の化学的機構は、尚不明のまま残っているが、5-HTの放射線防護機構が従来信じられていた間接的なものではなく、直接効果であることを証明した独創性は、ゆるぎないものであり学位授与に値する。