慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Relation between Chromosomal Aberrations and Radiation Dose during the Process of TBI
Sub Title	白血病骨髄移植時全身照射施行時の染色体変異と照射線量との関係
Author	沓木, 章二(Kutsuki, Shoji)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.28-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0028

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Relation between Chromosomal Aberrations and Radiation Dose during the Process of TBI

(白血病骨髄移植時全身照射施行時の染色体変異と照射線量との関係)

杏　木　章　二

内容の要旨

今日の癌診療ではあらゆる場面で放射線が関わっている。希ではあるが全身被曝事故が起こる事もあり、その際の被曝線量の推定は治療方針の決定に欠くことは出来ない。今回我々は①これまでは報告の無い高線量域（5～10Gy）での染色体変異の出現頻度を明らかにする事と②白血病患者さんに全身照射（TBI）を行った場合（*in vivo*照射）と、全身照射に先立って同一患者さんより提供された血液を体外で照射した場合（*in vitro*照射）での染色体変異の出現頻度を比較しその相違を明らかにすることを目的として、検討を行った。

骨髄移植前に全身照射(TBI)を施行することとなった白血病患者８名に協力頂いた。TBI（*in vivo*照射）は12Gy/6Fr/3Daysのスケジュールにて行った。TBI施行前および毎回の照射直後に採血してこれを検体とし、プロトコールに従って処理（培養・固定・染色）して標本とした。各々の観察点（線量）から作成した標本を検鏡し、末梢血リンパ球染色体に生じた二動原体と断片を観察・計測して、その観察点での全てのリンパ球数で除して染色体異常の出現頻度とした。TBI前の採血で得た検体を用いて、TBIと同じスケジュールの照射を試験管内でも行い（*in vitro*照射）、TBIの際に行ったのと同様の方法にて染色体異常の出現頻度を算出して比較した。染色体変異の出現頻度の算出には約2000個のリンパ球を用いたが、今回の検討にあたって観察したリンパ球の総数は10000個前後に及んだ。

照射線量の増加に伴い十分な数の分裂期リンパ球の観察が困難となった３名を除いた５名について検討した。①５～10Gyまでの線量域において、照射線量が増加するに従い二動原体と断片の出現頻度も増加していた。②*in vivo*照射と*in vitro*照射の何れにおいても、照射線量が増加するにつれて二動原体と断片の出現頻度は増加していたが、*in vitro*照射での出現頻度の方が高かった。

従来は検討が困難とされていた高線量域においても、末梢血リンパ球に生じる不安定型染色体変異が照射線量と供に増加していることを明らかにした。更に*in vitro*照射にては*in vivo*照射よりも染色体変異の出現頻度が高く、この傾向は断片にて強く見られた。この事は、*in vivo*照射と*in vitro*照射では染色体変異の出現頻度に差異があることを支持する所見と考えられた。

①高線量域（5～10Gy）にても、照射線量の増加と供に不安定型染色体変異も増加していることを明らかにする事が出来た。

②一方で、*in vitro*照射での染色体変異の出現頻度は*in vivo*照射のそれに比して高い傾向が認められたことから、従来の*in vitro*照射を標準曲線とした被曝線量の推定では過小評価となる可能性があり、*in vivo*照射での標準曲線の確立が必要と考えられた。

論文審査の要旨

従来より、放射線被曝事故の際の線量評価には、*in vitro*実験系で求められた線量反応関係が利用されている。しかし*in vitro*試験管内照射での線量反応関係が生体内での線量反応関係を忠実に再現出来ているのか、疑問が残る。本研究では診療で行なわれる全身照射の機会を利用して①これまでは報告の無い5Gy以上の高線量域にて、放射線照射線量の増加に伴い末梢血リンパ球染色体変異出現も増加していることを、*in vivo*で初めて明らかにし②*in vivo*照射と*in vitro*照射では線量反応関係に差異がある可能性を示した。このことから、従来行なわれている*in vitro*実験系を基にした被曝線量の評価では、生体の実際の被曝線量が誤評価される恐れが考えられる。

審査ではまず、高線量域にて評価対象となる末梢血リンパ球分裂像が十分得られなかったことに対して質問がなされた。これに対して、高線量域では標本作成数を増したが、放射線の照射線量増加に伴う急激なリンパ球数の減少により、PHAを用いた分裂刺激では十分な数の染色体分裂像を得られなかったと回答されたが、さらに標本数を増したり培養方法を工夫するなどして、十分な数の評価対象となる染色体分裂像を得る必要があるとの指摘がなされた。また今回はMay-Giemsa染色にての評価であるが、FISH法を用いれば、高線量域でも十分な数のリンパ球染色体変異を検討出来るのではないか、との質問がなされた。これに対して、最近はFISH法による染色体変異の評価が一般的となっており、現在では我々もFISH法を試みているが、FISH法は専門的な技術や機材・スタッフ配置が必要となるため、広く症例数を蓄積して臨床応用を目指すにはMay-Giemsa染色などの平易な手法の方が向いていると考え、本研究が遂行されたと説明された。次に、症例数が８例と少なく統計解析の正確性に問題があるのではとの指摘がなされたが、年間を通じての全身照射症例が20例前後であり適格条件を満たす症例が集まりにくいことからやむを得ないが、今後症例を追加しての本研究の継続が期待された。また、*in vivo*照射と*in vitro*照射での染色体変異出現頻度に関する有意差について質問がなされた。これに対して、症例数が少なく統計学的有意差は論じられないが、これまで行なわれていた*in vitro*実験系では生体内での反応を再現できていない可能性を示唆した意義は大きいと考えられるとの説明がなされた。最後に、本研究と二次発癌をはじめとする晩期合併症の予測法の関連についての質問がなされた。これに対して、発癌は癌関連遺伝子の転座や欠失と関連していることから、転座や欠失と同様の機序で生じる二動原体染色体変異発現頻度も発癌頻度に相関することが予測される一方、放射線による晩期合併症の基礎にある正常組織の線維化も、照射による染色体変異と相関していると考えられ、放射線晩期合併症を予測することの可能性が示唆される旨の説明が、追加報告としてなされた。

以上のように、本研究は今後検討されるべき課題を残しているものの、これまでは報告の無い高線量域での放射線照射線量と染色体変異出現頻度の関係について*in vivo*で初めて明らかにし、これが*in vitro*実験系とは差異があることを示唆した点で、放射線生物学上、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　放射線医学　久保　敦司
放射線医学　栗林　幸夫　　内科学　池田　康夫
病理学　坂元　亨宇
学力確認担当者：池田　康夫、栗林　幸夫
審査委員長：栗林　幸夫

試問日：平成18年3月9日