

論文の内容の要旨

氏名：嵯峨玲奈

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ビタミンC合成酵素ノックアウトマウスを用いたビタミンCによる放射線防護効果に関する研究

急性放射線症はヒトが高線量被曝をした場合に生じる。その中には骨髄症候群と消化管症候群が含まれる。骨髄症候群は、造血器の障害により末梢血中の血球減少をきたし、赤血球減少による貧血、白血球減少による易感染性、血小板減少による出血傾向が生じる。治療として、現在、輸血、サイトカイン療法、感染症予防の抗菌薬・抗真菌薬の投与、さらに同種造血幹細胞移植などが行われる。消化管症候群では腹痛、腸管蠕動障害、吸収障害、下痢、消化管出血、粘膜バリアの機能不全による感染などの症状を生じるが、現在、有効な予防・治療法がなく、放射線被曝後の救命率を上げるためには放射線による消化管障害への新しい対処方法を見出すことが不可欠である。

ビタミンCによる放射線防護効果は以前より報告があるが、その多くはマウスやラットというビタミンCを合成できる動物での実験モデルであり、ビタミンC合成を行わないヒトの放射線障害モデルとしては不十分であった。今回、ビタミンC合成酵素の一つである **Senescence Marker Protein-30 (SMP-30)** のノックアウトマウスを用いて、ヒトと同様に、ビタミンC摂取を外部に依存した動物での放射線障害モデルを作成した。

SMP-30 ノックアウトマウスを用いた消化管障害モデルを全身放射線照射と骨髄移植を組み合わせる方法で作成したところ、ビタミンC不足状態では、生存率が悪化した。生存率の悪化に一致して、照射後30日後の組織学的評価では、ビタミンC不足によって小腸上皮層の萎縮がより顕著に認められ、腸管上皮の再生不良を示唆していると考えられた。ヒトでもビタミンCが不足することによって、消化管障害が悪化する可能性があり、ビタミンCを十分に摂取することで、消化管障害を軽減させ被曝後の救命率をあげられる可能性が示唆された。

また、ビタミンCの作用機序の解明のために、ビタミンCとその酸化型であるデヒドロアスコルビン酸の組織中濃度測定を行ったところ、放射線照射後に、小腸でデヒドロアスコルビン酸の比率の上昇を認めた。ビタミンCがラジカルスカベンジャーとして作用することで、酸化型へと変化したと考えられた。

一方で、**SMP-30** ノックアウトマウスを用いた骨髄障害モデルにおける生存率はビタミンC不足状態でも悪化せず、生理的な濃度のビタミンCによる造血器に対する放射線防護効果は大きくないことを示した。よって、ビタミンCの放射線防護効果は組織ごとに異なる可能性がある。