

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 森山光彦
(副査) 教授 増田しのぶ 教授 松本太郎
教授 相澤信

急性放射線症はヒトが高線量被曝をした場合に生じ、骨髄症候群および消化管症候群が含まれる。消化管症候群に対しては、現在有効なる予防法や治療法は存在せず、放射線被曝後の救命率を上げるためには消化管障害への新規の対処方法を見出すことが不可欠である。申請者は、高線量放射線照射がヒトに与える障害について検討した。本研究の内容は大きく 2 つから構成されており、実験モデルの確立ならびに放射線防護効果に関するものである。

ヒトはビタミン C(VitC)合成が不可能であるため、ヒトの放射線障害モデルとしては、VitC を生合成できるマウスやラットを用いた実験系では不十分であった。申請者は、まずヒトの VitC 欠乏状態を再現するために、VitC 合成酵素の一つである SMP-30 のノックアウト(KO)マウスを用いて、ヒトと同様に VitC 摂取を外部に依存したマウスでの放射線障害モデルを作成した。

次にこの系を用いて VitC 欠乏状態が生体の放射線障害、特に消化管に及ぼす影響について検討した。SMP-30KO マウスにおいては、放射線照射下での VitC 欠乏状態では小腸粘膜上皮の異常が認められ、かつ消化管粘膜上皮細胞障害からの細胞再生および回復が遅れることなどによりマウスの死亡率が増加した。一方 VitC の合成可能な野生型マウスを用いた検討では、放射線障害の程度は SMP-30KO マウスに比較して、消化管粘膜上皮障害は軽度であり、かつ死亡率も低かった。この結果より VitC 不足状態は放射線障害による生存率を悪化させることを示した。さらに VitC の放射線防護作用の検証として、VitC とその酸化型であるデヒドロアスコルビン酸の組織中の濃度を測定したところ、放射線照射後に小腸においてデヒドロアスコルビン酸の比率の上昇を認め、VitC がラジカルスカベンジャーとして作用することにより酸化型へと変化したためと考えられた。これらの結果より、VitC は放射線によるミトコンドリア障害を予防・軽減することを検証し得た。一方で、SMP-30KO マウスを用いた骨髄障害モデルにおける生存率は VitC 不足状態でも悪化せず、生理的な濃度の VitC による造血器に対する放射線防護効果は乏しいことが示唆された。

以上の研究成果より、ヒトでも VitC 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、VitC 十分量摂取することにより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。これらの成果は、急性放射線障害の診断や治療のために極めて重要であると思われ、価値の高い研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

平成 31 年 2 月 27 日