

審査の結果の要旨

氏 名 于 嵩

放射線リスク管理のためには放射線影響が生じる詳細なメカニズムの解明が必要となる。ビタミンCやフラボノイドに代表される抗酸化薬剤は、微量でも放射線影響を軽減でき、これは水の放射線分解で生じるOHラジカルが除去（ラジカル捕捉）されるためと説明されてきている。しかし、微量な抗酸化薬剤の細胞環境におけるラジカル捕捉は遅く、DNA初期損傷形成を妨げることはできない。近年では、DNA損傷が安定な変異に変化するまでの間に抗酸化薬剤がゆっくりと還元する化学回復と呼ばれる過程が注目されているものの、その報告はまだ少なく、特に直接作用で生じた初期損傷に対する効果を調べた研究はない。本研究では、放射線によるDNA損傷の初期過程に注目し、抗酸化薬剤による放射線防護基礎過程を明らかとすることを目的としている。本論文は5章から構成されている。

第1章では、放射線の生体影響の初期過程について、これまで確立されている知見をまとめ、最も初期の物理化学過程と生物過程の間の生化学過程に隔たりがあることを指摘している。中でも微量添加により放射線防護作用が期待される抗酸化剤の生化学過程に注目することが重要であることや、天然に豊富に存在するフラボノイドのスクリーニング実験でルチン系フラボノイドが他と比べて特異的であることなどを説明している。その上で、関連する過去の研究を概観し、本研究の目的を記述している。

第2章では、パルスラジオリシス法を用いることで、主要な水の放射線分解ラジカルであるOHラジカルおよび水和電子に対するルチンの反応性やそのメカニズムを調べている。特にOHラジカルとの反応では過渡吸収スペクトルに3つのピークが観測されており、可能性のある水素引抜反応、電子移動反応、およびOH付加反応にそれぞれのピークを同定している。さらに、最も酸化損傷を受けやすい塩基であるグアニンのヌクレオチドのdGMPをDNAのモデル物質として用い、化学回復に対応する反応をかつてない明瞭さで直接観測することに成功している。また、OHラジカルに酸化されて生じるdGMPラジカルは、ルチンから水素原子を供与されることで化学回復されていることも明らかにしている。

第3章では、微量の添加剤の影響を評価するために、大腸菌プラスミドDNAを高純度化する手法を確立している。一般的なプロトコルでは、DNAを保護するためT

Eバッファ（緩衝液）中でpHを中性に保って保管しているが、TEバッファの溶質のうちトリスヒドロキシメチルアミノメタンおよび塩化物イオンはOHラジカルとの反応性が高く、これらが既に放射線防護作用を有している。また、大腸菌からのDNA抽出行程では、放射線防護作用のある不純物が生じている。これらを半透膜による透析で除去することで、従来よりも高純度なDNA試料を得ており、X線照射に対する放射線感受性の変化から、最適な透析期間が5日程度であることを示している。

第4章では、第3章で確立した手法によって高純度DNA試料を準備し、これにX線照射した際に生成される安定なDNA変異（鎖切断および塩基損傷）を電気泳動法により検出している。DNA試料としては、間接作用の影響が顕れる希薄水溶液と直接作用の影響が顕れるフィルム状と二つで実施している。ルチンを微量添加した場合に、安定なDNA変異の収量が減少し、その減少の仕方は鎖切断と塩基損傷で異なることが明らかにされている。このことは化学回復が起こっていることを示唆している。さらに、比較のために同様の実験をビタミンCでも行っており、添加する薬剤ごとに、損傷タイプごとの防護作用が異なることも示している。さらに、希薄水溶液とフィルム状の試料でも防護作用が異なることから、直接作用と間接作用とで化学回復の作用の仕方が異なることを示している。

第5章は結論であり、本論文の成果をまとめているほか、今後の研究展開の可能性についても触れている。特に、放射線の種類が変わると、間接作用よりも直接作用によって生じる損傷の方が空間分布や損傷タイプの観点で異なる可能性が高く、化学回復の影響も直接作用の方が大きく受けるであろうことも指摘している。

以上、本論文は、かつてない明瞭さで化学回復に対応する反応を直接観察しただけでなく、微量添加剤による放射線防護または増感作用の基礎過程解明に必要な手法を確立し、さらには薬剤の種類によって防護されやすいDNA損傷の種類が異なることを明らかにするなど、放射線防護または増感における基礎的な知見を与えるだけでなく、放射線リスク評価に対しても重要な知見を与えることから、原子力工学の進展に寄与するところが少なくない。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。