

審査の結果の要旨

氏名 藤通 有希

本論文は、水晶体上皮細胞の放射線応答と水晶体の放射線防護に関する研究をまとめたものである。放射線防護と関連した考察には、生物学的知見による発症機構のモデル化の後、疫学的知見をも考慮の上でリスクを評価することが必要であるが、実際には、生物学と疫学をつなげ放射線防護を議論した例は極めて少ない。本研究では放射線生物と疫学との融合を試み、放射線防護の考察を加えることとしている。

第1章は序論である。放射線白内障は、従前、しきい値型の線量応答を示すとされてきたが、そのメカニズムには不明な点が多い。国際放射線防護委員会(ICRP)は、全ての放射線影響を、しきい値型の線量応答を示す組織反応(確定的影響)と、それ以外の確率的影響の2つに分類した防護体系を勧告している。放射線白内障は皮膚と並ぶ代表的な組織反応(確定的影響)であり、遷延・多分割被ばくにおける視覚障害性白内障のしきい値 >8 Gyに基づき、放射線作業員への水晶体等価線量限度 150 mSv/年が勧告されてきた。ところが、2011年にICRPはこのしきい線量を0.5 Gyへと大幅に引き下げ、水晶体等価線量限度も20 mSv/年へと下げ、大きな関心を集めた。本研究では、水晶体の放射線応答をメカニズムと疫学により検討し、得られた新知見の放射線防護への適用検討を行うことを目的としている。

第2章では水晶体に関わる放射線防護の変遷を文献より検索している。その結果、新提案の放射線白内障のしきい線量0.5 Gyは、メカニズムに深く触れることなく、様々な仮定に基づき推定されているという課題があることをここで抽出している。そこで、疫学、生物学の両側面から放射線白内障の発症機構を検討し、放射線防護学の面からの考察が必要であることを指摘している。

第3章では、放射線白内障の新たな分類を疫学的な知見によりおこなっている。ICRPが引用した全文献を含む約100編の文献を整理・検討し、ICRPがしきい値の根拠とした文献と、その被ばく集団への影響の経年変化を迫る文献を、さらに絞って分析した。被ばくから診断までの期間に注目して考察し、これまで1つだと考えられてきた放射線白内障が、3つの型(早発性後嚢下白内障、遅発性後嚢下白内障、遅発性皮質白内障)に区分できることを新たに見いだした。

第4章では、生物学的アプローチによる放射線白内障発症機構の解明を試みた。ここでは、ヒト水晶体上皮細胞(HLEC1)を用いた細胞培養実験を行った。放射線生物影響の評価で最も基本であるが、生物種によらず、初代水晶体上皮細胞では報告がないコロニー形成法により、HLEC1と比較対象として用いた肺線維芽細胞WI-38の生存率(放射線致死感受性)を調べた結果、放射線感受性は同程度であることがここで初めてわかった。しかし、コロニーの形態をよくみると、WI-38は、線量が増加するほどコロニーの大きさが小さくなるという定説通りの応答を示したが、HLEC1では、照射線量が高いと大きなコロニーが

出現するという現象が見いだされた。そこで、サイズやコロニー構成細胞数を定量化したところ、HLEC1に2 Gy以上の放射線を照射すると巨大なコロニーを形成することがわかった。また、HLEC1に放射線を照射すると早期老化（細胞死の一種）が誘導されることを見いだしている。

第5章では、放射線白内障の発症機構の提案を行っている。第3章と第4章により得た結果及び文献調査に基づき、水晶体では全ての細胞が水晶体内に留まることを合わせて考えると、早期老化が白内障形成に寄与する可能性が示唆される。死細胞はゆっくりと後嚢へ移行するため遅発性の後嚢下白内障に関わると考えられ、従って、遅発性後嚢下白内障は死細胞や分化異常細胞が関わっていることが考察できる。皮質白内障は加齢白内障の代表であること、加齢性白内障で見られる応答が放射線によっても誘導されることから、放射線は加齢を加速し、その結果、皮質白内障を生じさせること、そのため皮質白内障は晩発性であり、しきい値がない線量応答を示すと考えられる。つまり、早発性後嚢下白内障は局所的な過増殖が、遅発性後嚢下白内障は死細胞または分化異常細胞が、遅発性白内障は加齢の加速が要因であるというメカニズムに踏み込んだモデルをここで新たに提唱した。このモデルにより過去の知見が説明可能となった。

第6章では、本研究で新たに提案した発症機構のモデルの放射線防護における意義を考察している。眼の等価線量には皮膚と並んで確定的影響の線量限度が定められている。本研究の結果は、放射線白内障が組織反応(確定的影響)と確率的影響の双方の特徴を示しており、組織反応(確定的影響)か確率的影響かというこれまでのICRPの示す影響区分の枠組みでは扱いきれないことを示している。そのため、放射線防護の考察の際には、この新たな知見を組み込んだ表現が求められることとなる。さらに、新たな水晶体線量限度が導入される場合に議論すべき点を考察し今後の展開に触れている。

論文審査においては、発表をうけ、提案されたモデルの有効性、しきい値の記述、巨大コロニーの指標の表現、使用された細胞の統計学的な扱い等々につき質疑がなされた。

本論文は新規性、学術的価値、有用性および進捗度の観点から審査され、論文の完成度及び成果リストの内容は十分であるとされた。

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。