

放射線による突然変異と発癌の原因となる長寿命ラジカル  
渡邊正己、児玉靖司、鈴木啓司、宮崎哲郎<sup>1</sup>、谷田貝文夫<sup>2</sup>  
長崎大・薬・放射線生命科学、<sup>1</sup>名古屋大・工、<sup>2</sup>理研

Radiation-induced Long-lived Radical Which Causes Mutation and  
Transformation

Masami WATANABE, Seiji KODAMA, Keiji SUZUKI, Tetsuo MIYAZAKI<sup>1</sup>  
and Fumio YATAGAI<sup>2</sup>

Lab. Radiat. Life Sci., Pharm. Sci., Nagasaki Univ., <sup>1</sup>Nagoya Univ., <sup>2</sup>RIKEN

生体の80%以上は水であるため、放射線の生物影響の主因となるラジカルは、水の放射線分解によって生ずるOHラジカルであると推測されている。しかし、この推測は、放射線によって生じたラジカルを直接測定した結果をもとになされたものではなく、ラジカルエネルギーを化学物質で捕捉させ、その結果、起きた化学反応の反応常数をもとにされたものであり、生体内における実際の姿を反映しているかは疑問である。そこで、我々は、放射線照射された細胞に生じたラジカルを電子スピン共鳴法(ESR法)を用いて直接測定することを試み、放射線照射された細胞内に常温における半減期がおよそ20時間の活性に低い長寿命ラジカルが生ずることを発見した(1,2)。このラジカルは、ビタミンC処理で効率よく捕捉される(3,4)。そこで、放射線照射された細胞をビタミンCで処理することによる細胞致死、染色体異常、突然変異誘発および細胞がん化誘発頻度の変動パターンと細胞内に誘導された長寿命ラジカルの変動パターンの相関を調べた。その結果、照射前2時間のビタミンC(5mM)処理は、長寿命ラジカル生成を抑え、HPRT遺伝子座における突然変異頻度を著しく減少させるが、細胞の生存率や染色体異常誘発頻度に全く影響を及ぼさないことがわかった(5,6)。さらに、驚くべきことに、活性の高いOHラジカルが消滅した照射後20分、あるいは、20時間を経てからビタミンC処理を開始しても、生じた長寿命ラジカルを顕著に減少させ、同時に突然変異や細胞癌化を抑制することがわかった。同様の実験をDMSOで行なうと、ビタミンCの場合と同様に、照射前から照射終了時までの処理では、生存率、染色体異常および突然変異のすべての効果を軽減させるものの、後処理では全く効果が見られず両者のラジカルスキャベンジの機構は全く異なることがわかった(6)。

本研究で得られた結果から、我々は、図1に示すような仮説を提案する。放射線照射された細胞には、致死的な障害を与えるラジカル(活性が高い短寿命のラジカル)と突然変異を引き起こすラジカル(活性が低い長寿命の有機物ラジカル)が生じる。短寿命ラジカルは、DNAに多くの切断を起こし、巧く修復できなかつたDNA切断は染色体異常を生じ、さらには細胞死を迎える。長寿命有機ラジカルは、DNAに致死的不是な比較的小規模の傷を起こす。その傷は、巧く修復されなくても染色体異常や細胞死を招くような異常を生じないが、DNA複製異常を起こして突然変異頻度を増加させる。ビタミンCは、長寿命有機ラジカルを特異的に捕捉するので突然変異の頻度を減少させる。従って、放射線による突然変異や細胞癌化の原因ラジカルは、これまで予想されていた活性の高いOHラジカルや活性酸素種ではなく、細胞の生死に関与せず照射後長期間に渡って細胞内に存在し続ける反応性の低い有機ラジカルであると思われる。そして、ビタミンCは、有

機ラジカルに特異的に働くスクャベンジャーである。

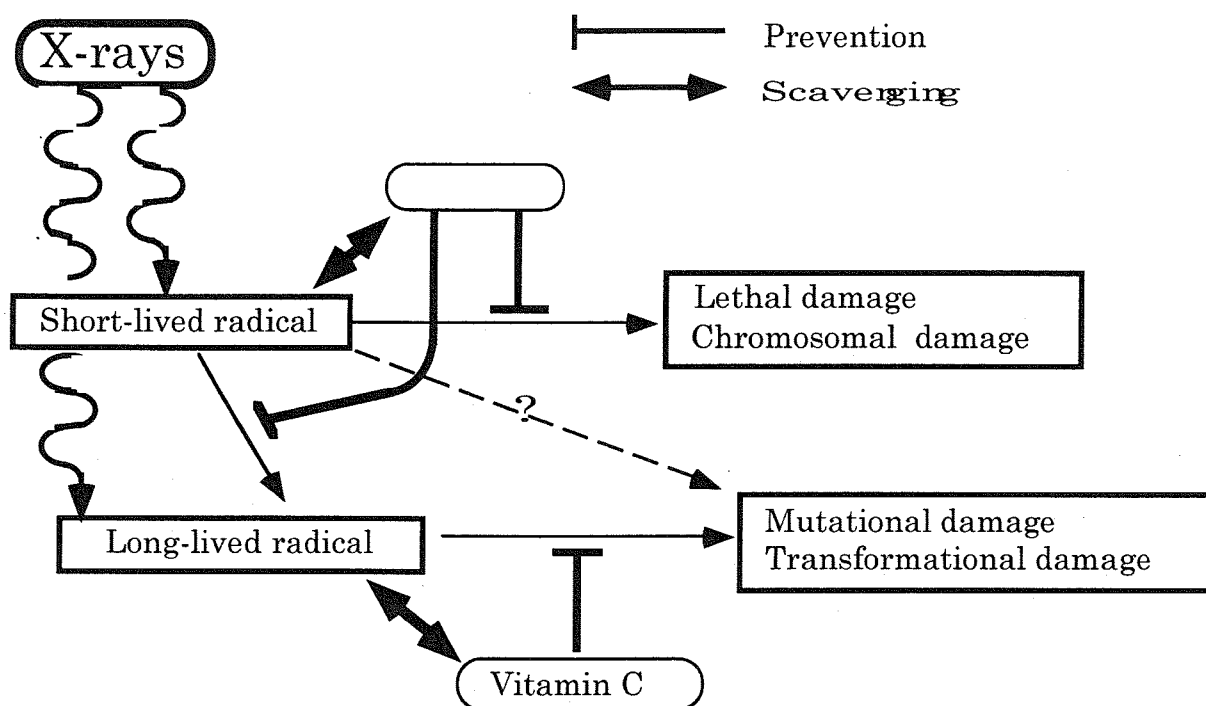


図1 Mechanism of radical scavenging effects of vitamin C. Short-lived radicals are a cause of chromosome aberration and cell death, but long-lived radicals are not. DMSO can scavenge short-lived radicals, but not long-lived radicals. A part of short-lived radicals may produce long-lived radicals. Therefore, if DMSO is in medium during irradiation, DMSO can scavenge short-lived radicals and prevents creation of long-lived radicals, and prevents mutation and transformation induction. On the other hand, AsA can scavenge long-lived radicals, but not short-lived radicals. Therefore, post-treatment with AsA can protect mutational and transformational damages, but not lethal damages and chromosomal damages.

#### 参考文献

1. T. Miyazaki, Y. Hayakawa, K. Suzuki, M. Suzuki and M. Watanabe (1990) *Radiat. Res.* 124 : 66-72.
2. Yoshimura, T., T. Miyazaki, S. Mochizuki, K. Suzuki and M. Watanabe (1992) *Radiat. Phys. Chem.* 40: 45-48.
3. Miyazaki, T., T. Yoshimura, K. Mita, K. Suzuki, M. Watanabe (1994) *Radiat. Phys. Chem.* 45 : 199-202.
4. Matsumoto, T., T. Miyazaki, Y. Kosugi, T. Mumada, S. Koyama, S. Kodama and M. Watanabe (1997) *Radiat. Phys. Chem.* 49: 547-551.
5. Watanabe, M., M. Suzuki, K. Suzuki, Y. Hayakawa and T. Miyazaki (1990) *Radiat. Res.* 124: 73-78.
6. Koyama, S., S. Kodama, K. Suzuki, T. Matsumoto, T. Miyazaki and M. Watanabe (1998) *Mutat. Res.* 421: 45-54., 1998.