

審査の結果の要旨

氏名 山下英臣

本研究は頭頸部腫瘍に対して放射線治療を受けた患者で最も頻度の高い訴えの1つである放射線性味覚障害に関して、分割照射後の味覚障害の発生時期・経過と、味覚障害の程度との関係を明らかにし、さらに、味蕾組織の放射線障害として、細胞周期の停止やアポトーシスがどのように関与するかをラット舌で観察し、照射による味覚消失の機序を解明することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒトにおいて、4基本味質にうま味を加えた5種類全ての味覚で、分割照射開始後5週目（総線量約45Gy時点）に味覚感度平均値が有意に低下し、照射開始後5週目と比較し11週目には有意に回復することが示された。
2. この変化パターンは化学療法併用の有無には影響されないことが示された。
3. ラット舌への15Gy単回照射後、H-E染色で見ると、形態的には、照射後6日目で味蕾は周囲の上皮組織とともに消失し、照射後13日目ごろよ

り幼若な味蕾組織が再出現し、**18-23** 日目には形態的にはほぼ回復することが示された。

4. **BrdU** 標識の結果、照射後 **10** 時間目には上皮組織の **DNA** 合成が停止し、**6-8** 日目ごろから **DNA** 合成に再開がみられることが示された。
5. 照射後 **4** 時間目で、基底層の細胞に **p21** の発現を認め、**6** 日目以降に消失することが示された。
6. 照射後の味蕾の消失と再出現の過程でアポトーシスの増減は見られないことが示された。
7. 味蕾の消失は、アポトーシスの関与は大きくなく、味蕾の消失と回復には、**p21** を介する細胞周期の停止と再開で説明できる可能性が高いと考えられた。

以上、本論文は、ヒトにおいて、舌が照射野に含まれる頭頸部腫瘍に対する放射線治療では、照射開始後 **5** 週目で味覚感度が最も低下し、**11** 週目（照射終了後 **4** 週目）には有意に回復することを明らかにした。さらに、これと等価な線量に関しての照射応答を見た、ラットへの **15Gy** の **X** 線単回照射により、味蕾の消失は、アポトーシスの関与は大きくなく、味蕾の消失と回復には、**p21** を介する細胞周期の停止と再開で説明できる可能性が高いことを明らかにした。本

研究はこれまで未知に等しかった、放射線治療後の味覚障害の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。