

THYROID CANCER
REEVALUATION OF AN EXPERIMENTAL MODEL FOR RADIOGENIC
ENDOCRINE CARCINOGENESIS

甲状腺癌
放射線誘発内分泌系癌の実験モデルの再評価

KELLY H. CLIFTON, Ph.D.



RADIATION EFFECTS RESEARCH FOUNDATION
財団法人 放射線影響研究所
A Cooperative Japan – United States Research Organization
日米共同研究機関

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

The author is indebted to his friends and co-workers for many fruitful discussions, in particular Dr. Toshio Hiraoka and Dr. Richard C. Miller, RERF Hiroshima, and Dr. M.N. Gould, Dr. P.A. Mahler, Dr. R.T. Mulcahy, and Dr. H. Watanabe, University of Wisconsin. Work in the author's University of Wisconsin laboratories has been supported by American Cancer Society Grant PDT-86 and by National Cancer Institute Grant RO1-CA13881.

多くの有意義な検討を加えていただいた友人並びに共同研究者，特に，広島放影研の平岡敬生博士，Dr. Richard C. Miller, Wisconsin 大学の Dr. M.N. Gould, Dr. P. A. Mahler, Dr. R.T. Mulcahy, Dr. H. Watanabe に対し謝意を表す。Wisconsin 大学における研究は，米国癌協会助成金 PDT-86 及び米国癌研究所助成金 RO1-CA13881 によって援助された。

RERF TECHNICAL REPORT SERIES

放影研業績報告書集

The RERF Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, and advisory groups. The Technical Report Series is not intended to supplant regular journal publication.

放影研業績報告書は，日米専門職員，顧問，諮問機関の要求に応えるための日英両語による公式報告記録である。業績報告書は通例の誌上発表論文に代わるものではない。

The Radiation Effects Research Foundation (formerly ABCC) was established in April 1975 as a private nonprofit Japanese Foundation, supported equally by the Government of Japan through the Ministry of Health and Welfare, and the Government of the United States through the National Academy of Sciences under contract with the Department of Energy.

放射線影響研究所（元 ABCC）は，昭和50年4月1日に公益法人として発足したもので，その経費は日米両政府の平等分担により，日本は厚生省の補助金，米国はエネルギー省との契約に基づく米国学士院の補助金とをもって運営されている。



THYROID CANCER
REEVALUATION OF AN EXPERIMENTAL MODEL FOR RADIOGENIC
ENDOCRINE CARCINOGENESIS

甲状腺癌
 放射線誘発内分泌系癌の実験モデルの再評価

KELLY H. CLIFTON, Ph.D.

Departments of Human Oncology and Radiology, Wisconsin Clinical Cancer Center
University of Wisconsin Medical School, Former RERF Chief of Research
 Wisconsin 大学医学部 Wisconsin 臨床癌センターヒト腫瘍学・放射線学部門
 (元放射線研究担当理事)

SUMMARY

Thyroid carcinoma was the first of the radiogenic solid tumors to be recognized as increased among the atomic bomb survivors, and is a continuing cause of concern in accidentally or therapeutically irradiated subjects, especially children. Because of its clinical importance and its unique physiology, the thyroid gland is an attractive subject for the study of normal cell radiobiology and radiation carcinogenesis. In this review, the status of experimental studies of radiogenic thyroid cancer is appraised, and some older data are reinterpreted in the light of more recent findings. Problems of thyroid dosimetry, particularly the dosimetry of internal radioiodides, are discussed. The steps in radiation carcinogenesis during the acute phase, the latent phase, and the phase of tumor growth are discussed in terms of thyroid epithelial cell population changes. The roles of three cell populations (undamaged or completely repaired epithelial cells, oncogenically initiated cells, and terminally damaged but functionally competent cells) in neoplasia are described. Finally, the implications for man of these experimental results and conclusions are discussed.

BACKGROUND

Of the malignancies of man, thyroid carcinoma, a relatively uncommon disease, was the first

要 約

甲状腺癌は原爆被爆者において増加が確認された最初の放射線誘発実性腫瘍であり、現在でもなお、偶然放射線に被曝した者あるいは放射線治療を受けた者、特に子供については懸念されている。臨床的に重要であり生理学的に特徴があることから、甲状腺は正常細胞の放射線生物学及び放射線誘発癌の研究にとって興味深い実験材料である。本論文では、放射線誘発甲状腺癌の実験的研究の現状を評価し、古いデータを最新の知見と照合して解釈し直した。甲状腺への線量測定、特に放射性ヨウ化物の内部照射線量の測定の問題について検討した。急性期、潜伏期及び腫瘍成長期における放射線誘発癌の段階について、甲状腺上皮細胞集団における変化をとらえながら検討した。腫瘍形成における三つの細胞集団(障害を受けていないか又は完全に回復した上皮細胞、腫瘍化の刺激を受けた細胞、並びに致命的な障害を受けてはいるが機能を有する細胞)の役割について述べた。最後に、これらの実験結果及び結論が人類とどのような関連があるかについて検討した。

背 景

ヒトの悪性腫瘍のうち比較的まれな疾患である甲状腺

of the solid tumors noted to be increased in the Japanese atomic bomb survivors.^{1,2} This discovery followed the observations of Duffy and Fitzgerald³ and Simpson et al⁴ of an increase in thyroid cancer risk among those exposed to therapeutic X rays as infants. To these groups, the radioactive fallout-exposed Marshall Islanders were added during the 1960s.⁵ On the basis of continuing studies of A-bomb survivors⁶⁻⁹ and others,^{5,10,11} it is now clear that:

1. Radiogenic human thyroid cancer latency is shorter among those exposed before as compared to after puberty. In those exposed before puberty, however, the tumors usually do not become apparent until sexual maturation.
2. Women are more susceptible than men to both spontaneous and radiogenic thyroid cancer.
3. Radiogenic thyroid cancer is frequently preceded or accompanied by benign nodules, and radiation increases the frequency of hypothyroidism and simple goiter in those exposed when young.
4. Radiogenic carcinomas are primarily of papillary, follicular, or mixed histopathology.

The advent of atomic energy and availability of radionuclides for medical and experimental application stimulated interest in experimental radiation carcinogenesis. The unique capacity of the thyroid gland to concentrate iodine, and the early application of iodine nuclides to clinical evaluation of thyroid function made the thyroid an especially attractive and important organ for experimental radiation biology. Short and long-term studies involving both acute and chronic radiation exposures were initiated in the first postwar decade. The aim of this report is to selectively review the status of experimental studies of radiogenic thyroid cancer as an example of radiation-endocrine neoplasia, to reinterpret some older data in the light of recent findings, and to assess the implications for man. The discussion deals with the thyroxine-triiodothyronine-producing follicular cells from which radiogenic thyroid neoplasms arise; tumors of the calcitonin-producing parafollicular C cells, which comprise a small percentage of the total cell population, have not been shown to increase

癌は、日本の原爆被爆者において増加が確認された最初の充実性腫瘍である。^{1,2} これは、幼児期にX線治療を受けた者の甲状腺癌リスクが増加しているというDuffyとFitzgerald³並びにSimpsonら⁴の観察に続いて報告されたものである。1960年代には、これらの被爆者群に放射性降下物によって被曝したMarshall群島の住民が加えられた。⁵ 原爆被爆者に関する継続調査⁶⁻⁹及びその他の研究^{5,10,11}により、現在次のような点が明瞭になっている。

1. 放射線誘発ヒト甲状腺癌の潜伏期間は、思春期以前に被曝した人の方がそれ以後に被曝した人よりも短い。しかしながら、思春期以前に被曝した人の腫瘍は、性的に成熟するまでは通常明瞭に現れない。
2. 自然発生及び放射線誘発甲状腺癌の罹患率は男性よりも女性の方が高い。
3. 放射線誘発甲状腺癌には、前駆症状あるいは併発症状として、しばしば良性結節が見られる。また、若年時放射線被曝者群には、甲状腺機能低下及び単純性甲状腺腫の頻度の増加が認められる。
4. 放射線誘発癌の組織病理型は、主に乳頭型、濾胞型、あるいはその混合型である。

原子力エネルギーの出現、並びに医療及び実験における放射性核種の利用等により、実験放射線誘発癌に対する関心が高まった。甲状腺がヨードを濃縮させる独特の能力を有すること、並びに甲状腺機能の臨床評価にヨードの核種を早期に適用したことから、甲状腺は実験放射線生物学にとって特に興味深く、重要な臓器となった。急性及び慢性的放射線被曝に関する短期的並びに長期的研究が、戦後最初の10年間に開始された。本報の目的は放射線誘発内分泌系新生物の1例として、放射線誘発甲状腺癌に関する実験的研究の現状を選択的に検討し、古いデータを最新の知見と照合して解釈し直し、更に、ヒトとの関連性について評価することである。考察の部分では放射線誘発甲状腺新生物の発生母体であるサイロキシン・トリヨードサイロニン産生濾胞細胞について取り上げた。細胞集団全体の小部分を占めるにすぎないカルシトニン産生傍濾胞C細胞の腫瘍には、放射線被曝による増加は認められなかつ

following radiation exposure. Emphasis is placed on the role of thyroid physiology and cell population changes during experimental neoplasia, and the possible relationship between acute and late radiation effects. For reviews of the literature, see Bielschowsky,¹² Doniach,¹³ Lindsay and Chaikoff,¹⁴ Christov and Raichev,¹⁵ Malone,¹⁶ and Dumont and Malone.¹⁷

THYROID PHYSIOLOGY

The advantages of thyroid neoplasia as an experimental model extend beyond its practical medical importance. Thyroid cell growth, proliferation, and function can be manipulated by hormonal, dietary or pharmaceutical means. The functional products of the gland are easily quantitated. The gland is accessible for surgical procedures. Alternatively, complete or subtotal radiothyroidectomy can be performed with iodide-131. Given to syngeneic animals, thyroid pieces or cells are readily transplantable. And finally, the expression of cellular damage in overt neoplasia is heavily dependent on the functional condition of the gland.

The prime functions of the thyroid follicular cells are the synthesis, storage, and release of the thyroid hormones thyroxine (T_4) and 3-5-3' triiodothyronine (T_3). Synthesis occurs in three phases: the uptake and concentration of inorganic iodide, the preceding or concurrent synthesis of thyroglobulin (TG), and iodine organification and iodothyronine formation in the TG molecule. The iodinated TG molecule is then stored in the thyroid follicle as colloid.

The concentration of inorganic iodide across the basal thyroid epithelial cell membrane is adenosine triphosphate (ATP) dependent and occurs against a gradient of 7:1 in euthyroid animals, and >100:1 in animals in which iodide organification is blocked by thiocarbamides such as propylthiouracil.¹⁸ The iodide passes to the follicular apex of the epithelial cell where organification takes place.

The apex of the follicular cell is a complex of microvilli, endocytotic vacuoles and, in some species, cilia, forming a gradient from the intracellular cytosol to the extracellular follicular space. Inorganic iodide oxidation and organification, and coupling of iodinated tyrosine residues to form iodothyronines within TG molecules occurs in this gradient region.^{18,19}

た。実験的腫瘍形成における甲状腺の生理的役割と細胞集団の変化、並びに急性放射線効果と遅発性放射線効果との関係に重点を置いた。参考文献としては、Bielschowsky,¹² Doniach,¹³ Lindsay と Chaikoff,¹⁴ Christov と Raichev,¹⁵ Malone¹⁶ 及び Dumont と Malone¹⁷ を参照されたい。

甲状腺生理学

実験モデルとしての甲状腺腫瘍形成の研究には、実際の医療では得られない有利な点がある。甲状腺細胞の成長、増殖及び機能は、ホルモン療法、食事療法又は薬物療法により操作することが可能であり、甲状腺の機能による産生物が容易に定量できる。甲状腺は外科的に容易に採取できるが、¹³¹Iを用いて、完全あるいは部分的に放射線による甲状腺除去を行うことも可能である。同系の動物においては、甲状腺切片又は細胞を容易に移殖できる。そして最後に、明瞭な腫瘍形成における細胞障害の発現は、甲状腺の機能の状態に大きく依存していることが分かる。

甲状腺濾胞細胞の主な機能は、サイロキシン (T_4) 及び 3-5-3' トリヨードサイロニン (T_3) 等の甲状腺ホルモンの合成、貯蔵並びに放出である。合成は次の三つの段階を経て起こる。すなわち、無機ヨードの取り込みと濃縮の段階、サイログロブリン (TG) の前駆的又は同時的合成の段階、並びに、TG 分子におけるヨードの有機化及びヨードサイロニンの形成の段階である。その後、ヨード化された TG 分子はコロイドとして、甲状腺濾胞に貯蔵される。

甲状腺上皮細胞基底膜を通過するとき無機ヨードの濃縮は、アデノシン 3リン酸 (ATP) に依存しており、甲状腺機能が正常な動物では 7:1 の勾配であり、ヨードの有機化がプロピルチオウラシル等のチオカルバミドで抑制されている動物では >100:1 の勾配である。¹⁸ ヨードは濾胞上皮細胞の先端へと移行し有機化が行われる。

濾胞細胞の先端は、微小絨毛、細胞内に貪食された液胞、及びある種族では絨毛から成る複合体で、細胞内原形質から細胞外濾胞腔へと勾配を形成する。TG 分子内でヨードサイロニンが合成されるまでの無機ヨードの酸化と有機化、並びにヨード化チロシン残基の結合の過程がこの勾配領域において行われ

TG is a four-chain protein of 650,000 molecular weight, though it may occur in larger or smaller polymers. It contains about 140 tyrosine residues per molecule of which 20-25 are available for iodination.²⁰ Iodide oxidation and coupling to tyrosine residues depends on a hydrogen peroxide-generating system and a tissue-specific thyroid peroxidase. The same peroxidase is responsible for the oxidative coupling of monoiodotyrosine (MIT) and/or diiodotyrosine (DIT) residues within TG to form the three iodothyronine residues, T_4 , T_3 , and reverse T_3 (3-3'-5' triiodothyronine, rT_3). Only about 6 of the 20-25 MIT and DIT residues per TG molecule are available for iodothyronine formation.^{19,20} The iodinated TG then mixes with the colloid of the follicular lumen. Under euthyroid circumstances, the human thyroid contains about 600 μg iodine per gram of tissue, and about 200 μg T_4 and 15 μg T_3 per gram, the preponderance of which is stored as TG in the colloid.²¹

The secretion of T_4 and T_3 involves endocytosis of vacuoles or colloid containing TG at the epithelial cell apexes, the hydrolysis of TG with release of T_4 , T_3 , MIT, DIT, and I by enzymes of lysosomes which fuse with the TG vacuoles during their transport through the cells, and the release of T_3 and T_4 at the basal cell surface. Some MIT, DIT, I, and even TG is also released, but most is recycled intracellularly. In man, the daily thyroidal production of T_4 is about 80 μg , of T_3 6-7 μg , and of rT_3 , perhaps 1-2 μg .²¹ However, about 24 μg T_3 and about 30 μg rT_3 are produced daily by peripheral deiodination of T_4 .

Serum concentrations of the three thyronines are about 500-1,200 ng T_4 per ml, 7-20 ng T_3 per ml, and 1 to 6 ng rT_3 per ml. T_4 has a higher affinity than T_3 for the specific T_4 -binding serum alpha globulin (TBG) carrier protein, and thus a higher serum concentration and a longer circulating half-life of about one week.^{21,22} T_3 , more readily dissociated from TBG and in higher free solution in serum, is more readily available to the end-organ cells. Recent data indicate an active step in the sequence of T_3 uptake, passage through the cytosol, and binding to the nuclear receptors.²³ The mitochondria also contain specific receptor sites. As a result of the presumed chromatin-receptor- T_4 or T_3 interaction, specific mRNA molecules are

る。^{18,19} 大小のポリマーが形成されるが TG は、分子量650,000の4鎖蛋白質である。TGの分子1個には140個のチロシン残基が含まれており、そのうち20~25個がヨード化され得る。²⁰ ヨードの酸化及びチロシン残基との結合は、過酸化水素生成機構並びに組織特異性甲状腺ペロキシダーゼによって行われる。このペロキシダーゼは、TGにおけるモノヨードチロシン(MIT)残基ないしジヨードチロシン(DIT)残基との酸化結合の際に働き、三つのヨードサイロニン残基、すなわち、 T_4 、 T_3 及びリバース T_3 (3-3'-5'トリヨードサイロニン、 rT_3)を形成する。TG 1分子当たり20~25個のMIT残基及びDIT残基のうち、約6個のみがヨードサイロニン形成に使用できる。^{19,20} 次に、ヨード化TGは濾胞内腔のコロイドと混ざる。甲状腺機能が正常な場合、ヒト甲状腺は組織1g当たり約600 μg のヨード、約200 μg の T_4 及び約15 μg の T_3 を含有しており、そのうちの過剰分はコロイド内にTGとして貯蔵される。²¹

T_4 及び T_3 の分泌には、上皮細胞先端におけるTGの液胞又はコロイドの貪食作用、細胞内輸送の際TGの液胞と融合するリソゾーム酵素による T_4 、 T_3 、MIT、DIT、及びIの放出を伴うTGの加水分解作用、並びに基底細胞表面における T_3 及び T_4 の放出作用が関与している。MIT、DIT、I、並びにTGでさえもその一部が放出されるが、大部分は細胞内を再循環する。ヒトでは、甲状腺の1日当たりの T_4 合成量は約80 μg 、 T_3 は6~7 μg 、 rT_3 は恐らく1~2 μg である。²¹ しかしながら末梢の T_4 脱ヨード反応により、1日当たり約24 μg の T_3 及び約30 μg の rT_3 が合成される。

三つのサイロニンの血清濃度は T_4 で約500~1,200 ng/ml、 T_3 で約7~20 ng/ml、 rT_3 で約1~6 ng/mlである。 T_4 は T_3 よりも、特異 T_4 結合血清 α グロブリン(TBG)担体蛋白質に対して高い親和性を有し、したがって血清濃度も高く、循環半減期も約1週間と長い。^{21,22} T_3 はTBGから容易に解離し、血清中ではより遊離度の高い溶液状にあるので、終末臓器細胞に容易に到達する。最近のデータは、 T_3 の取り込み、原形質内の通過及び核受容体との結合という一連の過程に能動的段階のあることを示している。²³ ミトコンドリアにも特異的な受容部位がある。染色質・受容体・ T_4 又は T_3 の相互作用の結果、特異

synthesized, protein synthesis including Na-K-ATP-ase is increased, and oxygen consumption is stimulated. ATP-production is stimulated in the mitochondria.²² No specific function has been described for rT_3 which is deiodinated and catabolized.

The above steps of thyroid function are subject to feedback regulation through the hypothalamo-hypophyseal system (Figure 1). T_4 and T_3 levels are monitored via receptors in the hypothalamus and perhaps elsewhere in the central nervous system.²⁴ If such levels drop below optimum, secretion by the hypothalamus of the modified tripeptide, thyrotropin-releasing hormone (TRH) results. TRH is synthesized in neurosecretory cells in the supraoptic nucleus, and passes from the neuron bodies down modified axones to be released into the hypothalamo-hypophyseal portal system. TRH reaches the anterior pituitary thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, TSH) secreting cells via the portal sinusoids where it stimulates secretion and synthesis of TSH.

mRNA 分子が合成され, Na·K·ATP-ase を含む蛋白質の合成が増加し, 酸素消費が刺激される. ミトコンドリアでは ATP 産生が刺激される.²² 脱ヨード化され, 異化された rT_3 の特異作用についての記述はない.

上述した甲状腺機能の各段階は, 視床下部-脳下垂体系を通してフィードバック調節を受ける(図1). T_4 及び T_3 値は, 視床下部並びに中枢神経系の他の部位にある受容体によって調節される.²⁴ これらの値が最適値以下になると, 視床下部から, サイトロロピン放出ホルモン(TRH)である量的に加減されたトリペプチドが分泌される. TRHは視索上核内の神経分泌細胞で合成され, ニューロン本体を通して軸索に達し, 視床下部-脳下垂体門脈系に放出される. TRHは門脈ジノイドを通して下垂体前葉サイトロロピン(甲状腺刺激ホルモン, TSH)分泌細胞に達し, そこで TSH の分泌と合成を促進する.

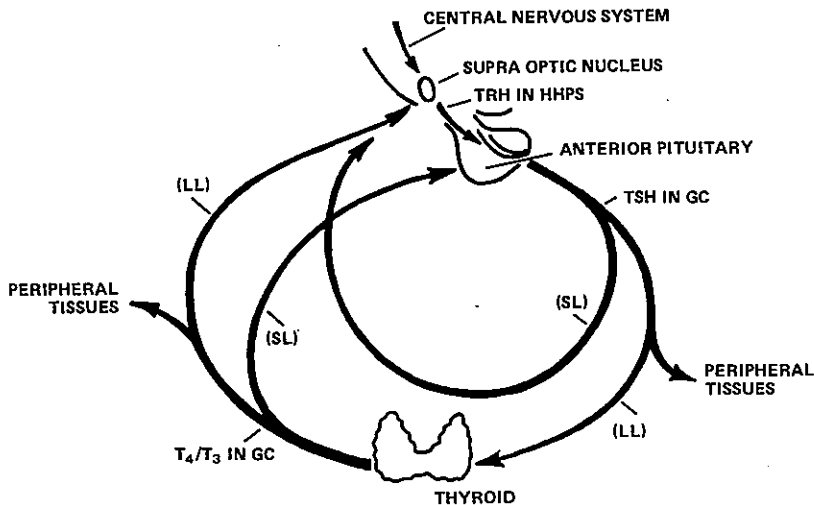


Figure 1. Single long-loop (LL) and two short-loop (SL) feedback systems in regulation of the hypothalamo-hypophyseal thyroid system. T_4 : thyroxine; T_3 : triiodothyronine; TRH: thyrotropin-releasing hormone; TSH: thyroid-stimulating hormone; HHPS: hypothalamo-hypophyseal portal system; GC: general circulation.

図1 視床下部-脳下垂体-甲状腺系の調節における, 単一の長いループ(LL)及び二本の短いループ(SL)のフィードバック系. T_4 : サイロキシン; T_3 : トリヨードサイロニン; TRH: サイトロロピン放出ホルモン; TSH: 甲状腺刺激ホルモン; HHPS: 視床下部-脳下垂体門脈系; GC: 一般の循環系.

TSH, a glycopeptide hormone, is released into the general circulation from which it reaches the thyroid follicular cells to stimulate T_4 and T_3 release and synthesis. As circulating levels of the latter increase, TRH and TSH release are reduced, and the "long-loop feedback" circuit is completed.²⁴ This long-loop feedback is supplemented by two short-loop systems (Figure 1). TSH directly inhibits TRH release, and T_3 and T_4 directly suppress TSH production by the pituitary thyrotropes. Finally, the system may be further modulated by neural stimulation reaching the hypothalamus via tracts from other areas of the brain, and by other hormones which may affect cellular function in one or more components of the system.

TSH acts on the various stages of thyroid hormone synthesis and release in a time-dependent fashion.¹⁹ As with other peptide hormones, the initial step is combination of TSH with specific receptor sites on the thyroid cell membranes, activation of adenylyl cyclase, and formation of 3'-5' cyclic adenosine monophosphate (cAMP).²⁵⁻²⁸ Within minutes, colloid droplets are engulfed at the cell apexes, TG is hydrolyzed, and T_4 and T_3 secretion ensues.

An elevation in iodide uptake and organification occurs a few to several tens of minutes later, and the evidence suggests that mRNA and protein synthesis are required. Finally, TSH stimulates thyroid epithelial cell proliferation as well as function when present in adequate levels for sufficient periods of time.^{19,29,30}

Feedback regulation of the thyroid is remarkably efficient in meeting the animal's homeostatic requirements including those imposed by reproduction and seasonal temperature variation. The system is, however, also vulnerable to disruption by natural, therapeutic, or experimental means at virtually every step, often with profound effects.^{12,19} The goitrogenic effect of iodide deficiency has been recognized since antiquity and experimental hypothyroidism is readily induced by diets low in iodine. Pharmacologic disruption of iodide concentration by perchlorate, and of iodide oxidation and iodothyronine synthesis by thiocarbamides and other goitrogens are common experimental techniques used to block T_4 and T_3 synthesis. Partial or total destruction of the thyroid epithelial cells may be induced by administration

糖鎖ホルモンである TSH は全身循環系に放出され、甲状腺濾胞細胞に達し、 T_4 及び T_3 の放出並びに合成を促進する。後者の循環値が上昇するに従い、TRH 及び TSH の放出は減少し、"長い環状フィードバック"回路が終了する。²⁴ この長い環状フィードバックは、二つの短い環状系によって補完される(図1)。TSH は TRH の放出を直接的に阻害し、 T_3 及び T_4 は脳下垂体甲状腺刺激細胞による TSH 産生を直接抑制する。最後に、このフィードバック系は、脳の他の領域からの経路を通して視床下部に達する神経の刺激によって、また、フィードバック系の一つ以上の構成要素における細胞機能に影響を与えるその他のホルモンによって、更に調節されると考えられる。

TSH は経時的に、甲状腺ホルモンの合成及び放出の種々の段階において作用する。¹⁹ 他のペプチドホルモンの場合と同様に、最初の段階は、TSH と甲状腺細胞膜上の特異受容体部位との結合とアデニルシクラーゼの活性化と 3'-5' 環状アデノシン燐酸 (cAMP) の産生である。²⁵⁻²⁸ 数分以内にコロイド滴が細胞の先端から取り込まれ、TG が加水分解され、 T_4 及び T_3 の分泌が続いて起こる。

ヨードの取り込みと有機化の促進が、数分ないし数十分後に起こる。これは、mRNA と蛋白質の合成が必要であることを示唆している。最後に、TSH は十分な時間にわたり、適量存在すれば、甲状腺上皮細胞の機能並びに増殖を促進する。^{19,29,30}

甲状腺のフィードバック調整は、生殖及び季節的な温度変化を含めた動物の恒常性維持のための条件を満たすのに極めて有効である。しかしながらこのフィードバック系は、自然に、あるいは治療や実験の方法によりあらゆる段階において障害を受け、破壊されやすく、しばしば甚大な影響を受けやすい。^{12,19} ヨード欠乏による甲状腺腫誘発効果は従来から認められており、実験的甲状腺機能低下は、低ヨード食餌により容易に誘発できる。過塩素酸塩によるヨード濃縮の薬物性破壊、並びに、チオカルバミドその他の甲状腺腫誘発物質によるヨードの酸化及びヨードサイロニン合成の破壊は、 T_4 及び T_3 の合成を阻害するため通常用いられる実験技法である。甲状腺上皮細胞の部分的あるいは完全破壊は、放射性ヨードの投与により行われる場合がある。長時間作用性

of radioiodide. A TSH-mimicking molecule, long acting thyroid-stimulating protein (LATS), results in hyperthyroidism in some humans. Many of these observations have been experimentally exploited in studies of thyroid radiobiology and carcinogenesis.

DOSIMETRY PROBLEMS

For those studying the effects of external photon radiations, the dosimetry problem is important but usually not difficult.³¹ The thyroid is relatively superficial in location and is surrounded by tissues of similar radiation absorption characteristics. In rodents, it is of small size so that the gradient in radiation dose from ventral to dorsal surface due to self-absorption and to beam dispersion are insignificant, given photons in the therapeutic range. The doses can thus be measured directly by implanted microchambers or thermoluminescent dosimeters, and it can usually be assumed that the dose distribution to the epithelial cells is uniform.

Uniformity of dose distribution can also usually be assumed for exposure to external sources of accelerated particulate radiations, though the physical aspects of dose measurement may be complex. For example, in the case of fission radiations, a combination of measurements of gamma rays by thermoluminescent dosimetry (TLD) with neutron measurements by sulfur, gold, aluminum or other elemental activation and specialized ionization chambers may be required.^{16,32,33}

In contrast, dosimetry calculations for radiation from internally administered or accidentally inhaled or ingested radioiodides or other thyroid-seeking nuclides are complex and subject to several sources of error.³⁰

Biological variables include: a) the fraction of the internally deposited nuclide concentrated in the thyroid; b) the biological residence time of the nuclide in the gland; c) the uniformity of distribution of the nuclide throughout the gland; and d) glandular and cellular dimensions relative to the mean path length of radiation from the nuclide. Uptake, residence time, and intraglandular distribution depend in turn on the physiological state and particularly the dietary iodide intake of the animal.

甲状腺刺激蛋白質 (LATS) である TSH 類似分子が、ヒトに甲状腺機能亢進症をもたらすこともある。これらの観察の多くは、甲状腺の放射線生物学及び発癌の研究において実験的に利用されている。

線量測定の問題

外部光子放射線の効果の研究に従事している研究者にとって、線量測定の問題は重要ではあるが、普通は困難なものではない。³¹ 甲状腺の位置は比較的表面に近く、放射線の吸収度が類似した組織によって囲まれている。げっ歯類の甲状腺は小さいので、光子の医療用照射線量の場合、自己吸収及び分散による腹側表面から背側表面にかけての放射線量の勾配は有意ではない。したがって、線量は差し込んだ微小線量測定箱、又は熱ルミネッセンス線量計によって直接測定することができ、上皮細胞に対する線量分布は均等であると通常考えることができる。

線量測定の物理的側面は複雑であるが、加速粒子放射線の外部線源からの被曝の場合も、線量分布は通常均等であると考えられる。例えば核分裂放射線の場合、熱ルミネッセンス線量測定 (TLD) によるガンマ線の測定と、硫黄、金、アルミニウムその他の元素の放射能化、及び特別の電離箱による中性子測定とを組み合わせる必要があると思われる。^{16,32,33}

これに対して内部被曝によるか又は偶然吸入した放射線ヨウ化物、あるいは甲状腺親和性核種からの放射線量の測定は複雑であり、幾つかの誤差を起こす要因の影響を受ける。³⁰

生物学的変数には次のようなものがある: a) 甲状腺で濃縮された内部沈着核種の分画; b) 甲状腺内における核種の生物学的残留時間; c) 核種の甲状腺内における分布の均等性; d) 核種からの放射線の平均行程の長さとの深い甲状腺及び細胞の大きさ。取り込み、残留時間及び甲状腺内分布は、その動物の生理学的状態と特にヨードの摂取状況にそれぞれ又は次々に依存する。

In much of the literature, ^{131}I uptake has been calculated from one or a few measurements on small numbers of animals, and the release of the nuclide from the gland has been assumed to be well described by a single exponential function.^{16,31,34} Lee et al³⁴ recently measured the thyroidal uptake and release of ^{131}I at three dose levels in rats sacrificed at intervals during two weeks after administration. The rate of ^{131}I release was found to be more complex than previously described, and more rapid. As a consequence, the effective nuclide half-lives in the glands were found to be 30% to 50% less than those calculated by conventional methods; the estimated total doses calculated according to the refined method recommended by the Medical Internal Radiation Dose Committee³⁵ were approximately 60% of the estimates calculated by the method used in most previous studies.^{31,34} It is of further importance to note that the time and percentage of maximum uptake varies with dose; small doses are more efficiently incorporated and retained.¹⁶ Furthermore, the time of maximum uptake varied from 12 hours for $0.48\ \mu\text{Ci}$ per rat to 17 hours for $5.4\ \mu\text{Ci}$ per rat.³⁴

As in the above calculations of Lee et al, it is safe to assume that the dose to small animal thyroid glands from ^{131}I and most other thyroid-seeking nuclides is derived from the accelerated electrons released by decay; i.e., the gamma rays are of such energy as to be little absorbed within the small thyroid glands of rats and mice. Photons contribute a greater fraction of the total dose in larger animals, though even in man β rays contribute the preponderance of the thyroid dose from ^{131}I .³¹

The loss of β ray energy from the surface of the gland must also be taken into account. This problem decreases inversely with gland size; the more the dimensions of gland exceed the mean β ray path length, the smaller the fraction of β rays which escape from the gland surface. Corrections for this loss can be made.^{34,35}

A related source of error due to dose inhomogeneity is, however, not so readily accounted for. Cells in the center of the gland will be irradiated with β rays from all directions; those near the surface will receive fewer from the surface side. In a mouse thyroid cells near the surface may receive as little as 50% of the dose

多くの文献では、 ^{131}I の取り込みを少数の動物に対する1回ないし数回の測定から算定しており、甲状腺からの核種の放出は、単一の指数関数で十分表せると想定している。^{16,31,34} Leeら³⁴は最近、 ^{131}I 投与後2週間の間一定の期間を置いて解剖したラットを用いて、甲状腺の ^{131}I の取り込みと放出を三つの線量レベルで測定した。 ^{131}I の放出率は過去に報告されたものより複雑で、放出速度はより速いことが認められた。その結果、甲状腺における核種の有効半減期は、従来の方法で算出されたものより30%ないし50%低いことが分かった。医用内部放射線量委員会により勧告された改良法に基づいて算出された推定総線量は、³⁵以前の調査で使用された方法で算出された大部分の推定値の約60%であった。^{31,34}時間と最大取り込み率が線量によって変化することは、更に重要であり注目したい。すなわち、低線量ではより効率的に取り込まれ、残留する。¹⁶更に、最大取り込みの時間は、 $0.48\ \mu\text{Ci}$ /ラットの12時間目から $5.4\ \mu\text{Ci}$ /ラットの17時間目まで差異が認められた。³⁴

上述したLeeらによる計算のように、小動物の甲状腺が ^{131}I 及び大部分のその他の甲状腺親和性核種から受ける線量は、崩壊によって放出された加速電子に由来すると仮定するのが妥当である。すなわち、ガンマ線はラットやマウスの小さい甲状腺では、エネルギーが小さいのでほとんど吸収されない。ヒトの場合では、 β 線が ^{131}I からの甲状腺線量のうち大きな部分を占めるが、大型の動物では総線量のうち光子が大きな部分を占める。³¹

甲状腺表面からの β 線エネルギーの喪失も考慮に入れなければならない。この問題は、甲状腺の大きさと逆比例する。すなわち、甲状腺の大きさが平均 β 線飛程の長さより大きくなるに従い、甲状腺表面から放散する β 線の分画は小さくなる。この喪失に対する補正は可能である。^{34,35}

しかしながら線量の不均等に関連した誤差源は、上述のように容易に説明できない。甲状腺の中央部の細胞は、あらゆる方向から β 線の照射を受けると考えられる。一方、表面付近の細胞では表面側から受ける線量は低い。マウスでは表面付近の甲状腺細胞の線量

to the central cells.³¹ This error also decreases as gland size increases and the surface to volume ratio decreases. These latter two sources of error decrease with nuclides such as ¹²⁵I, the accelerated electrons of which have such short path lengths as to be absorbed within one cell dimension. However, Greig et al³⁶ have calculated that because of the very low energy of the electrons emitted during ¹²⁵I decay, the dose to the basally oriented thyroid epithelial cell nucleus is about half that of the mean total gland dose and of the dose to the apical cytoplasm.

And finally, none of the overall dose calculation procedures take into account inhomogeneities due to irregular distribution of nuclide within the gland, or even within follicles.³¹

In view of the limitations and disagreements within and among the various radionuclide dose estimates, our emphasis in the remainder of this discussion is placed on the effects of exposure to external radiation beams.

PHASES OF EXPERIMENTAL THYROID CARCINOGENESIS

The sequence of events in thyroid carcinogenesis may be divided for discussion into three phases: a) an acute phase including radiogenic damage, intracellular repair, and neoplastic initiation; b) the latent phase, from the acute phase until overt tumor formation; and c) the phase of tumor growth. The following discussion will deal with those experimental results which seem to the author most relevant to the carcinogenic process, and with those areas in which interpretations differ and more information is required.

The Acute Phase of Carcinogenesis

The first step in radiogenic thyroid cancer induction is generally presumed to be formation of one or more heritable intracellular pre-cancerous changes in one to many of the thyroid epithelial cells (i.e., initiation).¹⁷ The nature of initiation is not known; Heidelberger³⁷ notes, however, that in the widely studied mouse 10 T1/2 cell line, mutagenesis may be essential, but is not sufficient, for oncogenic transformation in vitro. And in turn, it seems to the current author that the process of transformation in vitro is homologous to but a portion of the oncogenic process in vivo.

は、中央部の細胞の50%にすぎないと思われる。³¹ この誤差も甲状腺の大きさが増加し、表面積対体積の比率が減少するにつれて減少する。これら後者の二つの誤差源は、加速電子が、1個の細胞径の長さ以内の距離で吸収され得るほど短い飛程を有する¹²⁵Iなどのような核種の場合には減少する。しかしながら Greig ら³⁶ の計算によれば、¹²⁵I の崩壊の間に放出される電子のエネルギーは極めて低いので、基底膜近くの甲状腺上皮細胞核の線量は、平均総甲状腺線量及び尖端部細胞質線量の約半分である。

最後に、以上のいずれの総合的線量算出法にも、甲状腺内又は濾胞内の核種の不規則な分布による不均等性を考慮に入れていない。³¹

種々の放射線核種線量推定値に限界があり、また一致が見られないので、本報の残りの検討においては、外部放射線被曝の効果に重点を置くつもりである。

実験的甲状腺発癌の段階

甲状腺発癌における一連の事象を、検討の便宜上三つの段階に分ける：a)放射線誘発性障害、細胞内修復及び新生物発生を含めた急性期；b)急性期から明瞭な腫瘍形成までの潜伏期；c)腫瘍成長期である。以後の考察では、著者が発癌過程に最も関連性が深いと考えた実験結果、並びに解釈に相違があり、更に多くの情報が必要と思われる点について述べる。

発癌の急性期

放射線誘発甲状腺癌の最初の段階では、一つ以上の甲状腺上皮細胞の一つ以上の遺伝性細胞内前癌性変化が形成されると一般に考えられている(すなわち、発癌)。¹⁷ 発癌本態は不明であるが、Heidelberger³⁷によれば、広く研究されたマウス10T $\frac{1}{2}$ 細胞株の場合、試験管内の腫瘍性形質転換をもたらすには、突然変異は必要ではあるが十分ではないという。反面、著者の考えでは、試験管内形質転換は生体内における腫瘍発生過程の一部としか考えられない。

In any event, it is increasingly likely that initiation involves direct or indirect effects on the genetic apparatus.^{37,38} Specific chromosomal anomalies have now been associated with a variety of neoplasms in mice, rats, and man.³⁹⁻⁴² Indeed, Beierwaltes and Al-Saadi⁴³ in an early karyotype study described a progressive increase in the proportion of thyroid cells with chromosome abnormalities or numbers during induction of thyroid tumors by long-term iodine deprivation in Fischer rats. In the neoplasms themselves, the degree of malignancy was directly correlated with the proportion of cells which lacked one of the chromosome 15 pairs; the most malignant class of tumors were also characterized by the presence of marker chromosomes. These results, which warrant further experimental confirmation with modern cytogenetic banding techniques, might be interpreted to indicate that one form of initiation is a genetic or epigenetic change which results in chromosome instability. Progression might then depend on clonal selection of more neoplastic gene imbalances which arise by chance.

Further support for the supposition that initiation involves the genetic apparatus stems from the observation of Christov⁴⁴ that methylthiouracil-induced thyroid cell proliferation at the time of radiation exposure increased tumorigenesis. Rats were exposed to 300 rad X rays without goitrogen treatment, after 1 day of goitrogen when the tritiated thymidine uptake and labeling indices were normal, after 8 days when both indices of cell division were maximal, and after 20 days when cell proliferation indices were lower than maximal but greater than normal. In rats that received no further treatment, tumor incidence 15-18 months after irradiation was 25% and 30%, respectively, in the two groups with normal proliferation at the time of exposure, 75% in the 8-day methylthiouracil group with high proliferation at exposure, and 62% in the intermediate proliferation group.

Interestingly, though goitrogen-induced proliferation increases ultimate tumorigenicity, the goitrogens methylthiouracil and aminotriazole when given in single injections 6 or 24 hours before irradiation protected against the later inhibition of goitrogen-induced thyroid hypertrophy by 400 or 800 rad X rays.⁴⁵

いずれにしても、発癌が、遺伝機構に直接あるいは間接に影響を与えることは極めて明瞭な事実になりつつある。^{37,38} 特定の染色体異常がマウス、ラット及びヒトの種々の新生物と関連付けられている。³⁹⁻⁴² 実際、Beierwaltes と Al-Saadi⁴³ は、その初期の核型研究において、長期間ヨードを与えずに Fischer ラットに甲状腺腫瘍を誘発させる間に、染色体の形態や数に異常を有する甲状腺細胞の比率が著しく増加することを報告した。新生物それ自身については、その悪性度は15番染色体の対のうち1個が欠損している細胞の比率と直接の相関関係が見られた。また、最も悪性度の高い腫瘍は、標識染色体の存在によって特徴付けられた。これらの結果は、最新の細胞遺伝学的分染法を用いて更に実験的に確認する必要はあるが、発癌の一形態は遺伝学的あるいは発生学的変化であり、その結果、染色体の不安定化が起こるということを示唆するものと解釈できる。したがって、偶然に発生するより腫瘍化に関係の深い遺伝子が均衡を失いクローン選択を受けることにより癌化が進むのである。

発癌が遺伝機構と関連するという仮説を更に支持するものとして Christov⁴⁴ の観察があるが、これはメチルチオウラシルで処理した甲状腺細胞が増殖過程にあるとき放射線照射を行うと腫瘍化が促進される、というものである。300radのX線を照射したラットの前処置は次のように行った。すなわち甲状腺腫誘発物質を投与していないもの、トリチウム・チミジンの取り込み及び標識量の指標が正常であるものでは誘発物質投与1日後、細胞分裂の二つの指標が最大であったものでは投与8日後、そして細胞増殖の指標が最大よりは低い、正常よりは高いものでは20日後に実施した。そこまでの前処置を受けたラットでの照射15~18か月後の腫瘍発生率は、被曝時に正常な増殖を示した2群ではそれぞれ25%と30%であり、被曝時に高い増殖率を示した8日間のメチルチオウラシル投与を受けた群では75%、また、両群の中間の増殖を示した群では62%であった。

興味深いことに、甲状腺腫誘発物質で増殖が促進されると、最終的に腫瘍発生を増加させるが、甲状腺腫誘発物質であるメチルチオウラシル及びアミノトリアゾールを、放射線照射の6ないし24時間前に1回投与すると、400ないし800radのX線照射によって起こる甲状腺腫誘発物質に起因する甲状腺肥大の抑制が防止される。⁴⁵

A problem in thyroid neoplasia in common with all carcinogenesis studies is the relationship of alterations seen in malignant cells to changes in the specific progenitor cells from which they arise, i.e., there is often difficulty in determining whether a change is primary to neoplasia, or a secondary effect of neoplasia. Furthermore, there is as yet no method for distinguishing initiated cells from their normal neighbors in the thyroid *in vivo*. A recently designed quantitative thyroid epithelial cell transplantation system has, however, yielded information on the potentialities of normal and irradiated thyroid epithelial cell clonogens,^{46,47} and may be applicable to this problem. This method is based on the ability of monodispersed rat thyroid cells to give rise to morphologically and functionally normal thyroid follicles after inoculation into the subcutaneous white fat pads of histocompatible recipients. The cumulative evidence indicates that under appropriate hormonal conditions, i.e., elevated TSH and adequate iodide, follicle(s) can be derived from a single thyroid clonogen. And further, that in young animals, a high proportion of the thyroid epithelia are clonogenic.⁴⁷⁻⁴⁹ The proportion of grafted clonogens triggered to follicle formation is dependent on the levels of TSH.^{49,50} Furthermore, the majority of untriggered clonogens may survive for at least a month at the site of transplantation in the absence of elevated TSH levels; when such cells are then subjected to increased TSH, they give rise to follicles.⁴⁹ A similar capacity of thyroid cells to remain dormant in the lungs of mice for up to a year after intravenous injection of monodispersed thyroid cell suspensions was reported by Taptiklis.⁵¹ The clonogenic efficiency of thyroid cells from year-old rats is less than that of young animals.⁵⁰

The capacity of transplanted thyroid cells to form follicles has been used as the endpoint in a dilution assay for thyroid clonogenic cell survival following irradiation with low linear energy transfer (LET) X rays *in vitro* or *in vivo*.^{52,53} The resulting survival data were analyzed according to the multi-target, single hit model:

$$S = 1 - [1 - \exp^{- (D/D_0)}]^n$$

where S is the fraction of cells surviving, D is the radiation dose, D_0 is the reciprocal of the

甲状腺新生物における問題では、すべての癌研究に共通するものとして、悪性細胞に見られる変化とそれが由来した特定の前駆細胞における変化との関係がある。すなわち、ある変化が新生物そのものから発生するのか、又はその二次的影響によるものであるのか、しばしば決定し難い場合がある。更に、生体の甲状腺において、発癌細胞と周囲の正常細胞とを区別する方法はまだない。しかしながら、最近開発された定量的甲状腺上皮細胞移植システムによって、正常及び照射された甲状腺上皮細胞クローン原性能について情報が提供されており、^{46,47} この問題に適用できると考えられる。この方法は、単一分散ラットの甲状腺細胞を組織適合性のあるラットの皮下白色脂肪層に注射した場合、形態学的及び機能的に正常な甲状腺濾胞を形成する能力があるということに基づいている。累積された所見が示唆するところによれば、適当なホルモン条件下、すなわち TSH が増加し、ヨウ化物が適度にあれば、濾胞は単一の甲状腺クローン原性細胞から得られる。更に、若年動物では甲状腺上皮細胞の多くはクローン原性である。⁴⁷⁻⁴⁹ 濾胞形成をするよう誘発された移植クローン原性細胞の比率は、TSH の濃度に依存する。^{49,50} 更に、濾胞を形成しないクローン原性細胞の多くは、TSH の濃度が高くなければ、移植部位で少なくとも 1 か月間生存する。そのような細胞を高濃度の TSH 中におけば、濾胞が生ずる。⁴⁹ これと同様に、単一分散甲状腺細胞溶液を静脈注射されたマウスの肺の中で甲状腺細胞が 1 年間活動休止状態のまま生存し続けたという報告が Taptiklis⁵¹ によって行われた。1 歳のラットからの甲状腺細胞のクローン発生効率は、若年のもののそれより低い。⁵⁰

移植甲状腺細胞の濾胞形成能力は、試験管内又は生体内における低線エネルギー付与 (低 LET) X 線照射後の甲状腺クローン原性細胞生存率の希釈検定における観察点として使用した。^{52,53} その結果得られた生存データは、多重標的の単一ヒットモデル、

に基づいて解析した。ここで、S は生存細胞の分画、D は放射線量、 D_0 は最終線形勾配の逆数、n は

terminal linear slope, and n is the extrapolation number, i.e., the point of intersect with the ordinate of a line extrapolated from the terminal slope.⁵⁴ The D_0 value, a measure of inherent radiosensitivity, for thyroid cells exposed to low LET radiation in vivo or in vitro and assayed by transplantation immediately thereafter was 195-200 rad near the upper, resistant limit reported for mammalian cells of other types; the n value, a measure of postirradiation intracellular repair of sublethal damage, was ~ 4 .

外挿数, すなわち最終勾配から外挿される線の縦座標と交差する点を示す。⁵⁴ 生体内又は試験管内で低 LET 放射線の照射を受け, その直後移植して測定された甲状腺細胞の D_0 値 (固有放射線感受性の測定値) は 195~200 rad であり, 他の種類の哺乳類細胞で報告された抵抗上限界に近いものであった。準致死的障害の照射後の細胞内修復の測定値である n 値は ~ 4 であった。

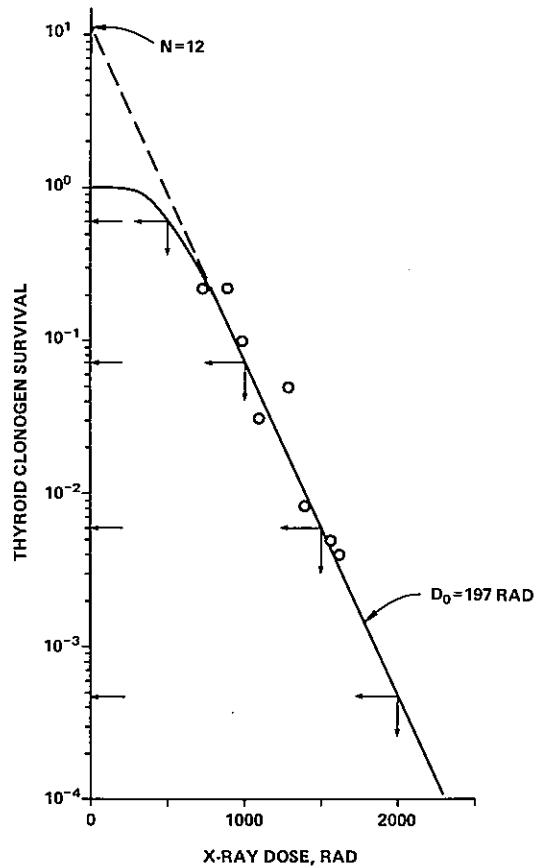


Figure 2. Rat thyroid clonogen survival after X-irradiation in vivo followed by in situ repair. Data points from Mulcahy et al.⁵³ Arrows indicate survival fractions at 500 rad intervals.

図2 生体内 X 線照射後の組織内修復による, ラット甲状腺クローン原性細胞生存率。データポイントは Mulcahy ら⁵³ のものによる。矢印は 500 rad 間隔における生存率分画。

When left in their normal tissue environs for 24 hours after irradiation before removal for cell survival assay, thyroid clonogens were found capable of a high degree of intracellular repair of radiation-induced potentially lethal damage. This type of repair process (in situ repair, ISR) affects the n value, increasing it to 10-12 in thyroid cells, but not the D_0 , which remained 195-200 rad (Figure 2).⁵³ ISR was first described in mammary cells assayed in a similar manner.⁵⁵ In the latter, kinetic studies have since shown that such repair is complete by four hours after exposure.⁵⁶ It is of interest that mammary epithelial clonogens are significantly more sensitive to low LET radiation ($D_0 \sim 130$ rad) than thyroid clonogens,⁵² whereas hepatocytes ($D_0 \sim 250$ rad) are more resistant than thyroid clonogens.⁵⁷

On the completion of ISR, the irradiated thyroid epithelial cell population is comprised of three classes: a) a normal cell population including cells which escaped significant radiation injury and cells in which any such injury has been completely and correctly repaired; b) "terminally damaged" cells including those cells which have lost clonogenic capacity but which may persist and function for prolonged periods; and c) reproductively viable but permanently altered cells including initiated cells.

There is little biochemical evidence of acute impairment of thyroid gland function soon after external radiation doses in the range usually used in carcinogenesis studies, i.e., up to 2,000 rad external gamma or X rays.¹⁷ Perhaps the most sensitive indication of radiogenic damage thus far described is the release of iodinated protein within an hour after exposure to as low as 20 rad.⁵⁸ This interesting effect has been attributed to damage to the apical cell membrane-associated colloid endocytosis-hydrolysis system, but its relationship to subsequent events is unclear. Purine biosynthesis is inhibited after doses of 3,500 rad or more, but relatively enormous doses, 75,000 rad or more, are required to inhibit protein synthesis, iodide uptake, and iodide organification.¹⁷ Indeed, Doniach⁵⁹ has stated:

The notion that the thyroid gland is resistant to radiation is based on the lack of effect on secretory function. The major damage of radiation is on cell renewal. Since cell renewal

甲状腺クローン原性細胞を照射し、24時間正常な組織環境に静置してから細胞生存率検討のため摘出すると、同細胞は、放射線による潜在的致死の障害から高度の細胞内修復を受けたことが判明した。この種の修復過程(組織内修復, ISR)は n 値に影響を与え、甲状腺細胞におけるその数を10ないし12まで増加させるが、 D_0 には影響はなく、195~200radのままである(図2)。⁵³ 組織内修復についての最初の記述は、同様の方法で検討された乳腺細胞に関するものであった。⁵⁵ 後者の場合その後の動態研究によって、このような修復は放射線照射後4時間で終了することが分かった。⁵⁶ 興味深いことに、乳腺上皮クローン原性細胞は、甲状腺クローン原性細胞よりも低LET放射線に対し有意に高い感受性を示すが($D_0 \sim 130$ rad),⁵² 肝細胞($D_0 \sim 250$ rad)では、甲状腺クローン原性細胞よりも抵抗性が強い。⁵⁷

組織内修復の終了後には、照射甲状腺上皮細胞集団は三つに分類できる。すなわち a) 有意な放射線損傷を免れたか又は障害が完全に正常に修復している細胞を含む正常細胞集団; b) クローン原性能力を失ってはいるが、長期間生存し、機能し続けると考えられる細胞を含む"致命的な障害を受けた"細胞; c) 癌化した細胞を含むもので、再生力はあるが永久的に変化した細胞。

通常発癌研究に使用される外部放射線量(2,000radまでの外部ガンマ線又はX線)で照射された直後の甲状腺機能の急性障害に関する生化学的所見はほとんどない。¹⁷ 恐らく、これまでに報告された放射線誘発性障害の兆候で最も感受性の高かったものは、20radの低線量照射後1時間以内にヨード化タンパク質が放出された例である。⁵⁸ この興味深い効果は、上皮細胞膜関連コロイド食作用・加水分解機構の障害によるものであるが、それに継続した事象との関係は明確ではない。プリンの生合成は3,500rad以上の線量で抑制されるが、タンパク質合成、ヨード取り込み及びヨード有機化を抑制するためには75,000rad以上の比較的高線量を必要とする。¹⁷ 実際、Doniach⁵⁹ は次のように述べている:

甲状腺が放射線に対して抵抗力があるという考えは、分泌機能に対する放射線の影響の欠如に基づいている。放射線は、主に細胞の再生に対して障害を与える。正常成人の甲状腺における

is at a very low level in the normal adult thyroid, radiation damage is not immediately manifest functionally.

Thus, animals locally irradiated with carcinogenic doses but otherwise untreated enter the latent phase in a euthyroid condition.

The Latent Phase

Given the three cell classes in the thyroid at the end of the acute phase, tumor growth is not an inevitability to become manifest after a predetermined period. Rather, whether the radiogenic damage is expressed in frank tumor formation, and if so, when, depends on the interaction of internal environmental factors with the cells of the three classes. The importance of the events during latency is underscored by the duration of this phase (10 months to more than two years in otherwise untreated rats, and proportionately longer in longer lived species) and the fact that rarely, if ever, is overt cancer observed in 100% of irradiated, otherwise untreated animals.

Under normal circumstances, the thyroid epithelial cell division rate is low as Doniach⁵⁹ noted, but it is not nil. Tritiated thymidine labeling indices in mature rats have generally been found to be 1-3/1,000 thyroid cells.⁶⁰⁻⁶² Recent studies with grafted thyroid cells have demonstrated that in euthyroid rats, TSH in concert with other factors is adequate at titers which are by definition within the normal range to trigger a small portion of the inoculated clonogens to follicle formation.⁴⁹ The efficiency of such thyroid clonogen triggering is host age and sex dependent, as are mean TSH levels.⁵⁰ The triggering of follicle formation from grafted thyroid clonogens in euthyroid animals likely reflects the homeostatic fluctuations in TSH, and perhaps other factors, necessary to support normal gland growth and to bring about proliferative replacement of cells lost through normal attrition.

In the early latent phase, cells of all three subpopulations in the irradiated thyroid will thus, in the course of normal events, be subjected a few at a time to mitosis triggering stimuli. Triggered normal cells will respond with normal mitosis. Triggered altered but reproductively viable cells, including initiated cells, are, as noted, currently not distinguishable from normal; in this discussion, they will be presumed

細胞の再生は極めて低レベルにしか行われないので、機能面における放射線障害はすぐには現れない。

したがって癌誘発線量の局所照射を受け、その他の処置を受けていない動物は、甲状腺機能は正常な状態で潜伏期に入る。

潜伏期

急性期の終わりに、甲状腺に三つの細胞分類があるが、予測した期間の後に腫瘍成長が必然的に観察されるとは限らない。むしろ、放射線誘発性障害が明瞭な腫瘍形成となって現れるか否か、現れるとすればその時期はいつかということは、内部環境因子と三つの分類群の細胞との相互作用に依存している。潜伏期間中の重要な事象は、放射線以外の処置を受けていないラットでは10か月から2年以上もかかり、更に長命の種族ではそれに比例して長くなるという長い潜伏期の問題と放射線照射を受けたが、その他の処置を受けていない動物すべてにおいて、明瞭な癌が極めてまれにしか観察されないという事実によって強調される。

正常な条件下では、甲状腺上皮細胞の分裂率は Doniach⁵⁹ の指摘するとおり低いものであるが、0%ではない。成熟ラットにおけるトリチウム標識チミジンの取り込み率は、甲状腺全体で甲状腺細胞1,000個当たり1ないし3であった。⁶⁰⁻⁶² 移植甲状腺細胞に関する最近の研究によれば、甲状腺機能が正常なラットでは、TSHの力価がほかの因子と協調していわゆる正常範囲にあり、それは移植クローン原性細胞の一部を刺激して濾胞を形成させるきっかけとなるのである。⁴⁹ 甲状腺クローン原性細胞刺激の有効性は、TSH平均値と同様に、宿主の年齢及び性にも依存する。⁵⁰ 甲状腺機能が正常な動物における移植甲状腺クローン原性細胞の濾胞形成の誘発は、TSHの恒常性の変動や推測されるその他の因子を反映するものであることと同様であり、甲状腺の正常な成長を支持し、正常な消耗によって欠失した細胞の増殖的置換を誘起するのに必要となる。

潜伏期の初期において、照射された甲状腺内の三つの分類群の細胞は、正常な成長過程で1回に少しずつ分裂誘発性刺激を受ける。刺激を受けた正常細胞はその反応として正常な細胞分裂を行う。腫瘍形成の刺激を受け、刺激で変化した増殖力のある細胞は、前述したように、この段階では正常細胞と識別できない。本報では、このような細胞は増殖誘発

to proliferate in response to triggering stimuli. Triggered terminally damaged cells may pass successfully through one or two mitoses, or survive without division but with persistence of secretory function for several months. Ultimately, however, the proportion of terminally damaged cells will slowly decrease through cell death, and triggering stimuli will again increase to bring about their replacement. Cells of all three classes will again be triggered. Depending on radiation dose, and hence the fraction of the population comprised of terminally damaged cells, this process of triggering and cell death may continue very slowly, perhaps undetectably, over many months in rats. Or it may accelerate over time from the slow beginning.

Assuming the thyroid clonogen survival parameters illustrated in Figure 2, no detectable change in gland function or morphology would be expected after 250 rad or less; this is consistent with the report by Doniach⁵⁹ of a threshold between 250 and 500 rad for histologically detectable radiogenic damage. However, after 1,000 rad when only ~7% of clonogens would be expected to retain reproductive capacity (Figure 2), partial glandular atrophy was found to occur with time and was coupled with epithelial cell hypertrophy and interstitial fibrosis although the animals remained euthyroid.⁵⁹ Similar changes were observed after injection of 30 μCi ^{131}I .⁶³ Higher doses (>1,500-2,000 rad) result in widespread evidence of epithelial cell damage typical of radiation exposure including mitochondrial swelling, disruption of the endoplasmic reticulum, formation of cytoplasmic vesicles, and nuclear fragmentation.⁶² Epithelial cell degeneration, follicle disruption, and interstitial and vascular fibrosis develop. These changes are qualitatively similar following exposure to external radiations or internal ^{131}I , and have been described in several species including mice, dogs, sheep, cows, and humans as well as rats.^{14,64,65} They occur soon after exposure to very high single doses, or are delayed for weeks to months in smaller animals and years in large species at external doses closer to 2,000 rad or until high doses are accumulated from chronically administered radioisotopes. If such damage is extensive, hypothyroidism develops as a result of ultimate total or subtotal radiothyroidectomy. It is of importance to note, however, that neoplasia is a less common result in extensively damaged glands than in glands

性刺激に応じて増殖すると推定される。刺激を受けて致命的に障害された細胞は、1~2回の細胞分裂を正常に行うこともあるし、分裂を行わず、数か月間分泌活動を継続することもある。しかしながら、究極的には致命的な障害を受けた細胞の割合は細胞死により漸次減少し、増殖誘発性刺激によって、死亡細胞と腫瘍細胞とが入れ替わることとなる。三つの分類群すべての細胞が再び刺激される。放射線量によって、また細胞群のうち致命的に障害を受けた細胞の占める割合に依存して、刺激と細胞死のこの過程は、ラットにおいて極めてゆっくりと、恐らく探知されずに数か月にわたって継続すると思われる。あるいは、最初は遅かったものが時間の経過に伴い加速するかもしれない。

甲状腺クローン原性細胞生存パラメーターが図2に示すとおりであると仮定すると、線量が250 rad以下のときには、甲状腺の機能又は形態に探知可能な変化は期待できない。これは、組織学的に探知可能な放射線誘発性障害の閾値が250ないし500 radであるという Doniach⁵⁹ の報告と一致する。しかしながら、1,000 radの照射でクローン原性細胞の~7%しか再生能力を保持しないと推察される場合(図2)、甲状腺機能は正常であるのに、部分的腺萎縮が時間の経過とともに発生し、それに加えて上皮細胞肥大及び間質性線維症が認められた。⁵⁹ 30 μCi の ^{131}I を投与した後も同様の変化が観察された。⁶³ 高線量(>1,500~2,000 rad)を照射した場合には、ミトコンドリアの腫大、小胞体の破壊、細胞質小胞の形成及び核の切断などの放射線被曝に典型的な上皮細胞障害のよく知られた事象が見られる。⁶² 上皮細胞の変性、浮胞の破壊、並びに間質や血管の線維化が発現する。これらの質的な変化は、体外放射線被曝の場合も体内 ^{131}I 被曝の場合も同様であり、これに関しては、ラットだけでなくマウス、イヌ、ヒツジ、ウシ、ヒト等数種の動物についての報告がある。^{14,64,65} これらの変化は1回の高線量照射の後まもなく発現することがあるし、あるいは体外線量が2,000 radに近い場合か、ラジオアイソトープの持続投与により高線量が蓄積されるまでの場合には、小動物では数週間ないし数か月間、大型動物では数年間経過して発現することがある。このような障害が広範囲にわたっておれば、最終的には放射線による甲状腺の全摘あるいは亜全摘で、甲状腺機能低下が起こる。しかしながら広範囲に障害を受けた甲状腺では、放射線被曝後、1%ないし50%の上皮クローン原性細胞が生存すると考えられる甲状腺よりも、新生物

which received radiation doses after which 1% to 50% of the epithelial clonogens would be expected to survive.

Goitrogenic drugs, such as aminotriazole, methimazole, and methyl- and propyl-thiouracil, have been widely used in studies of rat thyroid radiobiology and carcinogenesis, and much has been learned.¹⁷ The use of these drugs in estimation of postirradiation thyroid cell survival is discussed below. An attempt is made to reconcile aspects of the interpretation of such data with the recent thyroid clonogen results.

Administration of goitrogenic drugs alone or in combination with an iodine deficient diet leads to a period of TSH-stimulated rapid thyroid growth. In unirradiated rats, this hyperplasia proceeds for 8-12 days after a lag of about 2 days, and is followed by a glandular growth plateau. If the thyroid has been exposed to acute irradiation at doses less than 1,200-1,500 rad before goitrogenic challenge, glandular hypertrophy occurs, but the weight plateau reached is decreased in relation to dose. At higher doses, no proliferative growth occurs, although there is some gland enlargement due to nonproliferative cellular hypertrophy.¹⁷

On the one hand, the pattern of growth of the goitrogen-treated rat thyroid has led several investigators to conclude that thyroid cells are inherently limited to a few, perhaps as low as one to two, serial cell divisions.^{17,44,60,63} The degree of inhibition of goitrous growth by radiation has thus been taken as a direct measure of cell survival, and has led to D_0 estimates of more than 400 rad,^{16,17} two or more times those of other mammalian cells.⁵⁴ On the other hand, transplantation results have, as noted, shown that a high proportion of normal thyroid epithelial cells are clonogenic, capable of individually giving rise to multicellular functional follicles and that this clonogenic cell population is considerably more radiosensitive than the estimates from goitrogen-treated animals.⁴⁷

This apparent contradiction may be attributable to functional survival of terminally damaged cells, and to the requirement of thyroid cells for factors in addition to elevated TSH for sustained mitotic activity. For example, Sellers and Schönbaum⁶⁶ found that T_4 in small amounts promotes goitrogenesis in propylthiouracil-

が發生する頻度が低いということに注目することは重要である。

アミノトリアゾール、メチマゾール、メチルチオウラシル及びプロピルチオウラシル等の甲状腺腫誘発物質が、ラットの甲状腺放射線生物学及び発癌の研究に広く使用されており、多くの知見が得られている。¹⁷ 放射線照射後の甲状腺細胞生存率の検討で示した上述の薬剤の使用については下記に述べた。このようなデータ解釈上の諸点と最近の甲状腺クローン原性細胞の研究結果との関係を整理してみた。

甲状腺腫誘発物質単独の投与、あるいはヨードの欠乏食との組み合わせで、一時的に、TSHの刺激による甲状腺の急激な成長が見られる。放射線を照射していないラットの場合、この過形成は2日間の遅延の後8ないし12日間増殖し、その後腺腫の成長は平行線をたどる。甲状腺腫誘発物質を投与する前に、1,200~1,500rad以下の線量を一時的に照射した場合、甲状腺肥大が起こるが、プラトー状態にある重量は線量の増加とともに減少する。更に高い線量では増殖的成長は起こらないが、非増殖性細胞肥大による甲状腺肥大がある程度認められる。¹⁷

一方、甲状腺腫誘発物質を投与したラットの甲状腺の成長パターンについての観察に基づき、幾人かの研究者は、甲状腺細胞がその特徴として数回あるいはもっと少なくても恐らく1~2回程度の連続した細胞分裂を行うとの結論に達した。^{17,44,60,63} したがって、放射線による甲状腺腫増殖抑制の程度は細胞生存率を測る直接の基準とみなされ、また D_0 の推定値は400rad以上であると推定されるに至った。^{16,17} この値は他の哺乳類の細胞の D_0 値の2倍以上である。⁵⁴ 一方、移植の結果は前述のように、正常甲状腺上皮細胞の大部分がクローン原性であって、それぞれ多細胞機能細胞を発生させることができるということ、並びに、このクローン原性細胞集団が、甲状腺腫誘発物質投与動物から得られた推定値よりもかなり放射線感受性が高いということを示した。⁴⁷

この明白な矛盾は、致命的に障害を受けた細胞の機能存続、並びに、TSHの上昇を含めた細胞分裂活動維持の因子としての甲状腺細胞の必要性に由来すると考えられる。例えばSellersとSchönbaum⁶⁶は、少量の T_4 がプロピルチオウラシルを投与したラットの甲状腺腫発生を促進することを観察した。

treated rats. Furthermore, a small amount of iodine was found necessary to optimal mitotic triggering of transplanted clonogens in iodine-depleted rats.⁴⁹ Finally, the time of appearance of the growth plateau after the initial period of rapid growth during a goitrogenic regimen corresponds well with the 2-3 weeks required for serum T₄ levels to fall below normal after initiation of an iodine deficient diet.⁴⁹ The plateau in unirradiated thyroid gland hypertrophy in goitrogen-treated rats may be precipitated by the development of severe thyroid hormone deficiency due to depletion of colloidal hormone stores, though direct data are lacking.

In irradiated glands, the population of terminally damaged cells have a radiation-induced limit to their proliferative capacity, however. Despite this limit, terminally damaged cells, which by clonogen assay comprise the majority of the cell population in glands irradiated with 600 rad or more (Figure 2), continue to function and contribute to the nonproliferative cellular hypertrophy seen in the response of irradiated glands to goitrogens.

For the purpose of discussion, four sets of data on inhibition by low LET radiation of goitrogen-induced thyroid growth in rats are plotted in Figure 3. These gave rise to D₀ estimates of 450 rad,³⁶ 405 rad,³² and 540 rad.¹⁷ Doniach⁵⁹ did not estimate the D₀. A linear plot of the formula:

$$G = [H + S(1 - H)] \times 100$$

is superimposed. In this simple model G is goitrogen-induced thyroid growth expressed as percent of the unirradiated maximum, H is the fraction of that growth due to nonproliferative cellular hypertrophy,¹⁷ here arbitrarily taken as 0.2, S is the fraction of thyroid clonogens surviving assuming D₀ = 197 rad and n = 12 (Figure 2), and (1 - H) is a constant reflecting the weight increase due to the same number of divisions in the surviving cells at each dose. This model is, of course, a gross simplification; it does not take into account cell loss, edema, or any proliferation on the part of cells other than surviving epithelial clonogens. It does, however, illustrate that the results of the clonogen transplantation survival assay are reasonably consistent with the inhibition of

更に、ヨード欠乏ラットに移殖したクローン原性細胞の細胞分裂を最大限に刺激するために、少量のヨードが必要であることが分かった。⁴⁹最後に、甲状腺腫誘発物質投与後における初期の急激な細胞増殖に見られる増殖のプラトー状態の継続期間は、血清T₄の値がヨード欠乏食の開始後、正常値以下になるのに要する2ないし3週間とよく一致する。⁴⁹直接のデータはないが、甲状腺腫誘発物質投与ラットにおける非被曝甲状腺肥大のプラトー状態は、コロイド状ホルモン貯蔵の枯渇による甲状腺ホルモンの重篤な不足によって促進されると思われる。

しかしながら被曝甲状腺の場合、致命的に障害を受けた細胞集団の増殖能には限界がある。このような限界があるにもかかわらず、致命的な障害を受けた細胞(クローン原性細胞検定によると、600rad又はそれ以上の放射線照射を受けた甲状腺の細胞集団の大部分を占める、図2)は、機能を持続し、被曝甲状腺の甲状腺腫誘発物質に対する反応でみられる非増殖性細胞肥大の担い手となる。

検討材料として、低LET放射線と、ラットにおける甲状腺腫誘発物質による甲状腺増殖の抑制に関する四つのデータを図3に示した。これらによるD₀推定値は450rad,³⁶405rad³²及び540rad¹⁷である。Doniach⁵⁹はD₀を推定していない。次の式の線形プロットを重ねて示した。

この単純モデルにおいて、Gは甲状腺腫誘発物質による甲状腺増殖を非被曝最大値の比率で表したものであり、Hは非増殖性細胞肥大による成長の比率であり、¹⁷ここでは任意に0.2とした。SはD₀ = 197 rad, n = 12 (図2)と仮定した場合の生存甲状腺クローン原性細胞の比率であり、(1 - H)は各線量において生存細胞が同数の分裂による重量の増加を示す定数とした。このモデルは、もちろん非常に単純化したものであって、生存している上皮クローン原性細胞以外の細胞における細胞損失、浮腫又はいかなる増殖も考慮してはいない。しかしながら、このモデルはクローン原性細胞の移殖生存率検定の結果が、甲状腺腫誘発物質による甲状腺増殖の抑制とかなりよく一致していることを示している。この結果は、

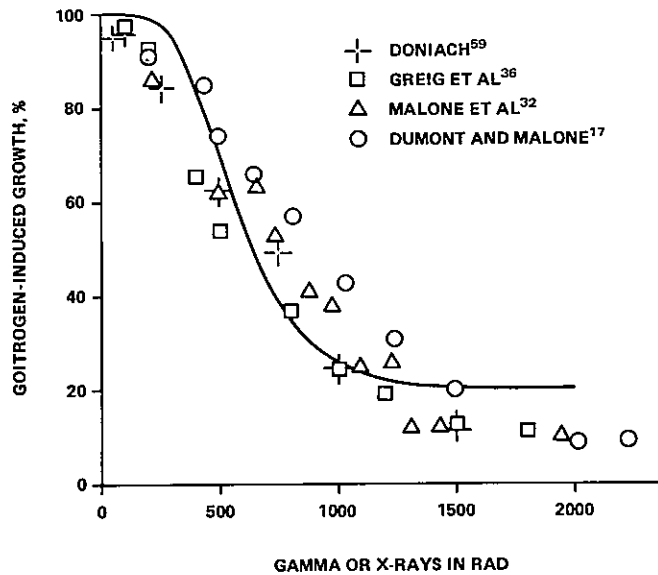


Figure 3. Inhibition of goitrogen-induced maximal thyroid growth as a function of radiation dose. Data points are from the literature as indicated. The solid line was calculated from the clonogen survival curve of Figure 2.

図3 放射線量の関数としての、甲状腺誘発物質による最大甲状腺腫肥大の抑制、データポイントは前掲の文献による。実線は図2のクローン原性細胞生存率曲線から算出された。

goitrogen-induced thyroid growth. This result adds further support to the validity of the interpretation of the clonogen assay.

From the standpoint of carcinogenesis, the important process during the latent phase is amplification of the radiation-altered initiated cell population under repeated mitosis triggering stimuli. And during this process, insofar as repeated rounds of DNA synthesis and mitosis play a role in progression of initiated cells, progression as well as amplification may occur. In endocrine-responsive cell populations, progression is frequently associated with quantitative or qualitative changes in hormone responsiveness.⁶⁷ For example, growth of estrogen-dependent mammatropic rat pituitary tumors require lower and lower estrogen titers with progression toward autonomy.⁶⁸ During induction of thyrotropic pituitary tumors by prolonged severe hypothyroidism in mice, the requirement for high levels of hypothalamic TRH is lost, but susceptibility to inhibition of tumor growth by thyroid hormone is retained.⁶⁹ As noted, thyroid hormone is necessary for optimal thyroid

クローン原性細胞検定の解釈の正当性を更に支持するものである。

発癌の観点から、潜伏期における重要な過程は、細胞分裂誘発性刺激の反復による放射線誘発性変化を受けた腫瘍形成細胞集団の拡大である。この過程の間、DNA合成及び細胞分裂の反復が腫瘍形成の刺激を受けた細胞の増殖に役割を果たしている限り、増殖と肥大が起こると考えられる。内分泌反応細胞集団において、増殖はしばしばホルモン反応における量的又は質的変化と関連している。⁶⁷ 例えば、エストロゲン依存性乳腺刺激性ラット下垂体腫瘍の成長は、自律性へと増殖するに従って更に低いエストロゲン力価で十分となる。⁶⁸ マウスにおいて、長期にわたる重度の甲状腺機能低下により、甲状腺刺激下垂体腫瘍の誘発が見られる間、高レベルの視床下部TRHの必要性は失われるが、甲状腺ホルモンによる腫瘍増殖の抑制に対する感受性は保持される。⁶⁹ 前述したように、甲状腺ホルモンは、TSHに対して甲状腺

epithelial response to TSH. Thyroid tumors often arise, however, in severely hypothyroid animals. Perhaps progression in thyroid neoplasia involves changes in thyroid hormone requirements.

The normal cell population is also amplified during the latent phase; the terminally damaged population is diminished and ultimately completely abolished.

Any condition which serves to increase triggering stimuli, particularly TSH, will accelerate these shifts in cell populations, shorten the latent period, and increase tumor incidence.¹⁷ Such conditions include iodine deficiency, goitrogenic drug administration, TSH-secreting pituitary tumors, and subtotal thyroidectomy. In fact, chronic iodine deficiency alone was sufficient to induce adenomas and carcinomas in Fischer rats,⁴³ and chronic exposure of mouse thyroid tissue to elevated TSH from grafted secretory thyrotropic pituitary tumors led first to TSH-dependent thyroid adenomas⁷⁰ and finally to an autonomous thyroid carcinoma.⁷¹ Goitrogenic drugs are themselves oncogenic¹⁷; however, it is not certain whether this effect is mediated exclusively through elevated TSH titers.

Finally, sex-related normal differences in circulating TSH titers probably account for the greater susceptibility of male rats and female humans to thyroid cancer as compared to their respective sexual opposites. Conversely, suppression of TSH levels by thyroid hormone treatment suppresses oncogenesis.^{17,65} For example, Al-Hindawi et al⁷² measured serum T₃, T₄, and TSH at 3, 5, 7, and 9 months after injection of rats with 25 μ Ci ¹³¹I. In rats given propylthiouracil after the radionuclide, as expected, serum TSH was very high, T₄ and T₃ levels very low, and tumors began appearing by five months. In rats given low doses of T₄ as well as propylthiouracil after irradiation, tumor appearance was delayed to seven months or more but not abolished; TSH values were lower but above normal and T₄ and T₃ values were within normal range.

In sum, elevated TSH levels accelerate and increase the frequency of radiogenic thyroid tumor; but both adenomas and carcinomas occur in the absence of experimental manipulation other than radiation exposure.

上皮が最適に反応するために必要である。しかしながら、甲状腺機能が高度に低下している動物においても甲状腺腫瘍はしばしば発生する。甲状腺新生物の増殖により、甲状腺ホルモンの要求に変化が生ずるのかもしれない。

正常細胞集団も潜伏期間中に増殖する。致命的な障害を受けた細胞集団は減少し、遂には完全に消滅する。

腫瘍誘発刺激物、特に TSH を増加させる状態は、細胞集団におけるこれらの変化を促進し、潜伏期を短縮し、腫瘍発生率を増加させる。¹⁷ そのような状態としては、ヨードの欠乏、甲状腺腫誘発物質の投与、TSH 分泌下垂体腫瘍、並びに甲状腺の部分的切除がある。実際、慢性的ヨード欠乏のみで Fischer ラットに腺腫及び癌を誘発するのに十分であり、⁴³ マウスの甲状腺組織が移植された分泌能を有する甲状腺刺激性下垂体腫瘍からの高い値の TSH に慢性的にさらされると、最初、TSH 依存性甲状腺腫が発生し、⁷⁰ 最終的には自律性を持った甲状腺癌になる。⁷¹ 甲状腺腫誘発物質自体、腫瘍誘発性がある。¹⁷ しかし、この効果が TSH の力価の上昇のみによるものかどうかは明確でない。

最後に、循環する TSH における両性間の正常値の差は、ラットのオスとヒトの女性において、それぞれの異性と比較して甲状腺癌の罹患率が高いことを説明し得ると思われる。逆に、甲状腺ホルモン投与による TSH の抑制が腫瘍発生を抑制する。^{17,65} 例えば Al-Hindawi ら⁷² は、ラットに 25 μ Ci の ¹³¹I を投与して 3 か月後、5 か月後、7 か月後及び 9 か月後に血清 T₃, T₄ 並びに TSH を測定した。放射性核種投与の後プロピルチオウラシルを使用したラットでは、予想どおり血清 TSH 値は極めて高く、T₄ と T₃ 値は極めて低く、5 か月後に腫瘍が発生し始めた。放射線照射後、プロピルチオウラシルだけでなく低濃度の T₄ を投与されたラットの場合、腫瘍の発現は 7 か月以上遅延したが、全く発現しなかったわけではない。TSH 値は低かったが正常値よりは高く、T₄ と T₃ は正常範囲内であった。

要約すると、高い TSH 値は放射線誘発甲状腺腫瘍の頻度を促進増加させるが、腺腫も癌も放射線被曝以外の実験で発現するのである。

The Phase of Tumor Growth; Aspects of Dose-Response Relationships

Radiation-induced thyroid tumors first appear as localized hyperplastic nodules. They are often multifocal, suggesting origin from randomly distributed initiated clonogens. Adenomas are most common and occur earlier than carcinomas. They appear 10-16 months after exposure in rats, and increase in frequency with time thereafter.¹³ Carcinomas occur later, after 18-24 months in rats, and are frequently found within adenomas; the latter are therefore considered by many to be precancerous lesions. Adenomas are predominantly follicular, although papillary types are seen. Carcinomas are predominantly follicular, papillary, or of mixed architecture, but can also be poorly differentiated or undifferentiated. They are characterized by anaplasia and architectural irregularity, infiltration and invasion of the capsule, adjacent normal tissue, and occasionally the vascular system, and sometimes give rise to metastases to lymph nodes and lungs.

Beierwaltes and Al-Saadi⁴³ described dependent, transitional, and autonomous thyroid tumors induced in rats by prolonged iodine deficiency. Growth of the dependent and transitional tumors was stimulated by thyroid hormone deficiency. Dependent tumors were adeno or follicular carcinomas; ~4% of their cells lacked one of the chromosome 15 pairs and about 2% bore other marker chromosomes. Transitional tumors were follicular or papillary; 39% of their cells lacked a chromosome 15 and ~5% had markers. Autonomous tumors were anaplastic carcinomas, 64% of the cells of which lacked one chromosome 15 and 70% bore marker chromosomes. The well-known induction of chromosomal abnormalities by radiation⁵⁴ strongly suggests that studies of chromosomal anomalies in radiogenic thyroid carcinomas and in the clonogenic cell population from which they arise would be fruitful.

Though the X-ray dose-thyroid oncogenesis-response relationship in rats is beclouded by small animal numbers, the long latent period, and the differences among experiments in rat strain, age, sex, and postexposure treatment, it is clear that tumor frequency reaches maximum following doses between 1,000 and 2,000 rad, perhaps at about 1,100 rad.^{13,14,17} As thyroid

腫瘍成長期; 線量反応関係の諸点

放射線誘発甲状腺腫瘍は、最初、局所性の増殖性結節として現れる。この腫瘍はしばしば多病巣性であるが、これは、不均一に分布した腫瘍形成刺激を受けた細胞に由来することを示唆している。腺腫は癌よりも頻繁に見られ、また早期に発生する。ラットの腺腫は被曝後10~16か月で発現し、その後経時的に発生頻度が上昇する。¹³ 癌の発現はこれより遅く、ラットの場合は18~24か月後であり、腺腫内に認められることが多い。したがって、腺腫を前癌性病変と考える研究者が多い。腺腫の大部分は濾胞状であるが、乳頭状のものも観察される。癌は、大部分が濾胞状、乳頭状又は両者の混合型であるが、低分化型あるいは未分化型の場合もある。その特徴は無構造で不規則な構造を有し、被膜、周囲の正常組織、そしてときには血管系への浸潤と侵襲が観察され、また、ときにはリンパ節及び肺臓への転移が見られる。

Beierwaltes と Al-Saadi⁴³ は、長期間のヨード欠乏によってラットに誘発された依存性、移行性及び自律性のある甲状腺腫瘍について述べた。依存性腫瘍及び移行性腫瘍の成長は、甲状腺ホルモン欠乏によって刺激された。依存性腫瘍は腺癌又は濾胞癌であった。その細胞のうち、~4%は15番染色体の対のうち一方が欠如しており、約2%はその他の標識染色体を有していた。移行性腫瘍は濾胞状又は乳頭状であり、その細胞の39%は15番染色体の対のうち一方が欠如しており、~5%には標識染色体が見られた。自律性腫瘍は未分化癌であって、その細胞の64%が15番染色体の対のうち一方が欠如しており、70%が標識染色体を有していた。よく知られているように、放射線によって染色体異常が誘発されることは、⁵⁴放射線誘発甲状腺癌及びそれから発生するクローン原性細胞集団における染色体異常に関して研究を行うことが有意義であることを強く示唆している。

被検ラット数が少ないこと、潜伏期が長いこと、並びに実験ラットの系、年齢、性及び被曝後の処置に差異が見られること等によって、ラットにおけるX線量一甲状腺腫瘍発生反応関係は明瞭ではないが、1,000radと2,000radとの間(恐らく約1,100rad)で腫瘍発生頻度が最大となることは明らかである。^{13,14,17}

clonogen survival is 7×10^{-2} at 1,000 rad and 5×10^{-4} at 2,000 rad (Figure 2), it is not surprising that tumor induction decreases at higher doses.

The carcinogenic effect of ^{131}I was first reported in rats by Doniach⁷³ and Goldberg and Chaikoff.⁷⁴ Lindsay and Chaikoff¹⁴ concluded that doses of 10-40 μCi ^{131}I were comparable in effect to 500-2,000 rad X rays, although a carcinoma was found in one rat two years after injection of as little as 1 μCi ^{131}I . Doses of ^{131}I in excess of 100 μCi produce partial or total thyroidectomy and few or no tumors.

Lee et al⁷⁵ have recently reported results of a large-scale study involving a total of 3,000 Long-Evans female rats which were irradiated and maintained without further treatment for two years. Acute X-ray doses of 0, 94, 410, and 1,060 rad were delivered locally to the thyroid. There was no evidence of a threshold in the resulting carcinoma and total tumor incidence curves. Local irradiation of the pituitary gland with 410 rad X rays with or without concurrent exposure of the thyroid had no significant effect on thyroid tumor incidence. Malone and Greig⁷⁶ had previously shown that pituitary irradiation did not alter the response to goitrogens.

An aim of Lee et al's study was to compare the neoplastic effect of external X-irradiation with comparable radiation doses from internally administered ^{131}I . As previously noted, preparatory to the study these investigators reevaluated ^{131}I dosimetry in rats and concluded that previous conventional dosimetry had overestimated the thyroid radiation dose per μCi by 60%-70%.^{34,75} In the current study, they administered 0.48, 1.9, and 5.4 μCi ^{131}I to achieve calculated radiation doses of 80, 330, and 850 rad.⁷⁵ The long-term carcinoma and total tumor dose-response curves for the two radiation types, X rays and ^{131}I , were very similar within the dose ranges employed. The range of carcinoma risk per rad was $(0.7-2.3) \times 10^{-4}$ for both radiation types, with a somewhat higher risk at lower radiation doses. These findings call into question the previous conclusions that acute external X-radiation exposure is as much as 10 times as effective in tumor induction as radiation from internally administered ^{131}I .

甲状腺クローン原性細胞の生存率は1,000 rad で 7×10^{-2} であり、2,000 rad で 5×10^{-4} であるので(図2),高線量で腫瘍誘発が低下するのは驚くべきことではない。

ラットにおける ^{131}I の発癌効果を最初に報告したのは、Doniach⁷³ 及び Goldberg と Chaikoff⁷⁴ である。Lindsay と Chaikoff¹⁴ は、10~40 μCi の ^{131}I の線量効果は500~2,000 rad の X 線と同等であるとしたが、1 μCi の ^{131}I 投与 2 年後のラットで癌が認められたものが1例あった。100 μCi 以上の ^{131}I の投与は、甲状腺の垂全摘あるいは全摘をもたらすが、腫瘍はほとんどあるいは全く発生しない。

Lee ら⁷⁵ は、放射線照射後 2 年間無処置のまま維持した Long-Evans のメスのラット合計 3,000 匹に関して行った大規模な研究の結果について最近報告した。0 rad, 94 rad, 410 rad 及び 1,060 rad の一時的 X 線量を甲状腺に局所的に照射した。その結果発生した癌並びに総腫瘍発生率曲線にも閾値は見られなかった。下垂体に対する 410 rad の局所照射では、同時に甲状腺を照射した場合もなかった場合も、甲状腺腫瘍発生に有意な影響はなかった。Malone と Greig⁷⁶ は、以前、下垂体の放射線照射が、甲状腺腫瘍誘発剤に対する反応を変えないことを示した。

Lee らの研究の目的は、体外 X 線照射と相応する線量の体内投与による ^{131}I の放射線照射による新生物形成効果を比較することであった。前述したように、研究に先立ってこれらの研究者はラットにおける ^{131}I の線量を再評価し、その結果、従来の線量推定では 1 μCi 当たりの甲状腺放射線量は 60% から 70% 程高く推定していると報告した。^{34,75} この研究において彼らは 80 rad, 330 rad 及び 850 rad の推定放射線量を得るため、それぞれ 0.48 μCi , 1.9 μCi , 5.4 μCi の ^{131}I を投与した。⁷⁵ 二つの放射線の型、すなわち X 線及び ^{131}I における長期にわたる癌、及び癌を含めたすべての腫瘍の発生頻度と線量の反応曲線は、使用された照射線量の範囲内では極めて類似していた。1 rad 当たりの癌リスクの範囲は、両方の放射線型ともに $(0.7-2.3) \times 10^{-4}$ であり、低線量ではリスクは幾分か高かった。これらの所見は、急性体外 X 線照射が ^{131}I 体内投与による放射線の 10 倍もの腫瘍誘発効果を示すという過去の結論に対し、疑問を投げかけるものである。

Lee et al⁷⁵ also concluded that the dose-response relationship for carcinoma induction differed from that for adenoma induction, and noted that they, unlike many other authors, had not observed evidence of transformation of adenomas into carcinomas. The confidence limits of their data points are large, however, and this question remains open.

A striking aspect of the findings of Lee et al⁷⁵ is the absence of a dose rate effect between the high rate of X rays and the low rate from radioiodide. In view of the high intracellular repair capacity of thyroid clonogens,⁵³ it would seem likely that the proportion of terminally damaged cells in the radionuclide-irradiated thyroids would be much lower than in the X-irradiated glands. One might then expect a higher proportion of initiated cells to survive, unless the initiating event(s) are also subject to repair. It would be of considerable interest to estimate thyroid clonogen survival after comparable dose rate exposures.

The development of the quantitative thyroid cell transplantation technique has for the first time permitted studies of carcinogenesis in vivo in terms of surviving clonogens. The results of the first such experiment aimed at determining the relationship between transplanted surviving thyroid clonogen number and carcinoma and tumor incidence after exposure in vitro to 0 or 500 rad X rays are summarized in Figure 4.⁷⁷ In this study, the rats were thyroidectomized one day before and maintained on a low iodine regimen from the day of transplantation until death or sacrifice 2.5 years after grafting. "Morphologically viable" cells per inoculation site, adjusted for post-irradiation survival, varied from 3.7×10^3 to 5.9×10^4 .

As expected, carcinomas and adenomas occurred in graft sites which received unirradiated cells as well as in those which received irradiated clonogens. Surprisingly, however, neither carcinomas nor total tumors increased markedly with grafted cell number. The overall increase in risk due to irradiation with 500 rad was about 3.5 as compared to unirradiated controls. This compares reasonably well with risk estimates calculated from the in situ thyroid carcinogenesis data of others.⁷⁷ Gould⁷⁸ has suggested that if all clonogen inocula contained the same proportion of initiated cells, and if amplification during latency led to the same approximate total cell

Leeら⁷⁵はまた、癌誘発の線量反応関係は、腺腫誘発の線量反応関係とは異なっていると結論した上、多くの他の研究者とは異なり、腺腫から癌への変換は認められなかったと述べている。しかしながら、彼らのデータの各ポイントの信頼限界は大きく、この問題は未解決のままである。

Leeら⁷⁵の所見で注目すべき点は、高線量率のX線と低線量率の放射性ヨウ化物との間に線量率効果は認められないということである。甲状腺クローン原性細胞の細胞内修復能が高いことを考慮すると、⁵³放射性核種で照射された甲状腺における致命的な障害を受けた細胞の比率が、X線照射された甲状腺の場合よりもはるかに低いと考えられる。したがって、腫瘍を誘発する事象そのものに修復能がなければ、腫瘍誘発性刺激を受けた細胞がもっと多く生存することが考えられる。同程度の線量率での照射後、甲状腺クローン原性細胞の生存率を推定することはかなり興味深いことである。

定量的甲状腺細胞移植法の開発により、生残しているクローン原性細胞の点から、生体内における発癌を研究することが初めて可能になった。試験管内で0 rad又は500 radのX線を照射した後の移植甲状腺クローン原性細胞生存数と、癌及び腫瘍発生率との関係を決定的ために行われた最初の実験の結果を図4に要約した。⁷⁷この研究では、ラットは移植の前日に甲状腺を除去され、移植後死亡あるいは2.5年後に解剖されるまで低ヨード飼育を行った。放射線照射後の生存率に対して訂正を行った移植部位当たりの"形態学的に生存可能な"細胞数は、 3.7×10^3 から 5.9×10^4 までの範囲で異っていた。

予想どおりに、非被曝細胞が移植された部位と被曝クローン原性細胞が移植された部位の両方に、癌及び腺腫が発生した。しかしながら、意外なことに癌も総腫瘍数も、移植細胞数の増加に伴って著しく増加することはなかった。500radの被曝による全体のリスクの増加は、非被曝対照群と比較して約3.5であった。この結果は、他の研究者の体内甲状腺発癌データに基づくリスク推定値とよく対応する。⁷⁷Gould⁷⁸は、すべてのクローン原性接種細胞には同じ割合で腫瘍形成の刺激を受けた細胞があり、また、潜伏期における増殖によって、ほぼ同じ総細胞数が発生すれば、異なる大きさの接種細胞から発生

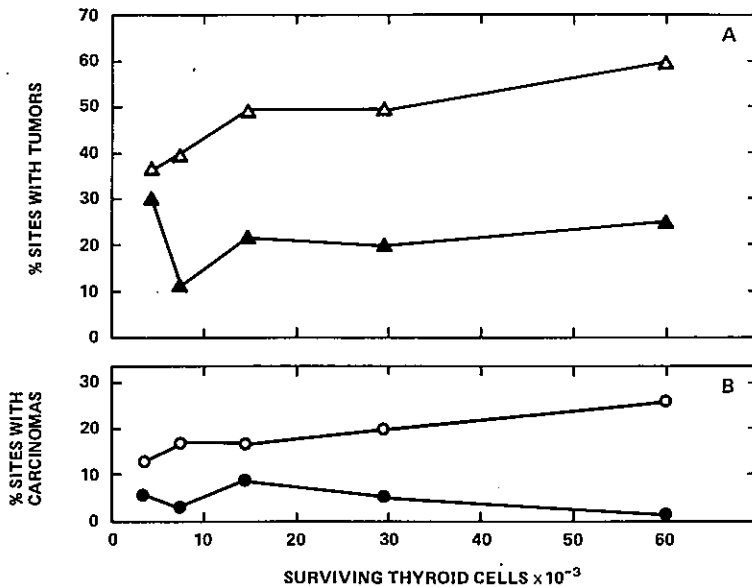


Figure 4. A: Percentage of thyroid cell transplant sites with tumors (adenomas or carcinomas). B: Percentage of thyroid cell transplant sites with carcinomas. Abscissa: Number of "morphologically intact" thyroid cells grafted per site corrected for post-irradiation survival. Open symbols: Thyroid cells were irradiated in vitro with 500 rad X rays before grafting (clonogen survival level $\sim 30\%$). Closed symbols: Thyroid cells were unirradiated. All recipient rats were thyroidectomized one day before transplantation and were maintained thereafter on an iodine-deficient diet. Data from Mulcahy et al.⁷⁷

図4 A: 腫瘍(腺腫又は癌)を有する甲状腺細胞移植部位の比率。B: 癌を有する甲状腺細胞移植部位の比率。横軸: 放射線照射後の生存率を訂正した部位当たりの"形態学的に影響を受けていない"移植甲状腺細胞数。白い記号: 甲状腺細胞は、移植の前に試験管内で500 radのX線を照射された(クローン原性細胞の生存レベルは $\sim 30\%$)。黒い記号: 甲状腺細胞は放射線照射しなかった。受容体となるラットには、移植1日前にすべて甲状腺除去が行われ、その後ヨード欠乏食で維持された。Mulcahyら⁷⁷からの資料。

number, the final numbers of initiated cells would be similar in grafts originating from inocula of different sizes. In any event, the data indicate that initiation is a more frequent event than has generally been considered.^{77,78} They thus add further emphasis to the importance of the events that occur during the latent phase which determine whether the initiated cells progress to full neoplasia.

PRESENT AND FUTURE IMPLICATIONS FOR MAN

Analysis of the data from A-bomb survivors, children who received X-ray therapy for benign diseases, the Marshallese fallout victims who ingested radioiodide, and those given radioiodide for medical reasons yielded an overall thyroid

した移植片における腫瘍形成の刺激を受けた細胞の最終的な数は、同じであるはずであると示唆した。いずれにしても、このデータは腫瘍形成刺激が一般に考えられている以上に頻繁に認められる事象であることを示している。^{77,78}したがってこれらのデータは、腫瘍形成の刺激を受けた細胞が完全な新生物へと進行するかどうかを決定する潜伏期に発生する事象の重要性を、更に強調するものである。

ヒトにとっての現在及び将来における意義
原爆被爆者、良性疾患のためのX線治療を受けた子供、放射性ヨウ化物を摂取した Marshall 群島放射性降下物被害者及び医学的理由から放射性ヨウ化物を投与された者等から得られたデータを

cancer risk estimate of 4-5 cases per 10^6 person-year-rem.⁷⁹ As in experimental animals, the risk of adenomas was greater, about 12-18 per 10^6 person-year-rem. The cancer risk for women was about three times that for men.

Again as in experimental animals, there is a "back-side" to the carcinoma induction dose-response curve; radiation doses so high as to cause extensive thyroid damage are less apt to lead to neoplasia.¹⁷ As a consequence, in radiotherapy the greatest risk is likely in those situations where the thyroid is not in the radiation field, but adjacent to it; in the case of individuals who have received ^{131}I , the greatest risk is in those in whom the dose was half or less that required for thyroidectomy. Finally, as in experimental animals, human thyroid carcinoma latency is long, occupying a significant fraction of the life span.

The role of radiation as a cause of benign human thyroid disease, and in turn, the possible role of benign disease in human thyroid carcinogenesis deserves further attention. Transient or chronic elevation of TSH or TSH-mimicking substances is a common feature of benign thyroid disease with the exception of that due to hypopituitarism. Given that irradiated human thyroids contain initiated cells, and that elevated TSH hastens progression and increases the incidence of both experimental thyroid adenomas and carcinomas, one would expect benign human thyroid disease to increase the thyroid cancer risk in irradiated populations.

Hypothyroidism as well as cancer has been reported as a late event in the Marshallese fallout victims.⁸⁰ Hyperthyroidism was more frequent among A-bomb survivors who received the higher radiation doses, but a causal effect of radiation exposure was not established.² Simple nontoxic goiter was the most common thyroid disorder generally among the Hiroshima and Nagasaki Japanese, and was markedly more common in women than in men.^{2,8} In a recent study of 58 medically irradiated individuals with nodular thyroid disease which did not respond to suppressive therapy, 19% were found to have carcinomas at surgery, two-thirds of which had evidence of metastases. In addition, however, 22% had adenomas or colloid nodules, and 45% had thyroiditis.⁸¹ Thus thyroid diseases other than neoplasia occur among the A-bomb

解析した結果、総合的な甲状腺癌リスク推定値は $4 \sim 5 / 10^6$ 人年 rem であった。⁷⁹ 実験動物におけると同様、腺腫のリスクの方が大きく、 $12 \sim 18 / 10^6$ 人年 rem であった。女性の癌リスクは男性の約3倍であった。

また、実験動物の場合と同じく癌誘発線量反応曲線には“逆の面”があり、広範囲の甲状腺障害を起こす高い線量ほど新生物の誘発を起こすことは少ない。¹⁷ その結果、放射線治療における最大のリスクは、甲状腺が放射線照射野内にあるときではなく、その周辺にあるときであると考えられる。また、 ^{131}I を投与された者の場合、最大のリスクは線量が甲状腺摘出をもたらすに要する線量の半分以下であった場合である。最後に、実験動物の場合と同様にヒト甲状腺癌の潜伏期は長く、寿命の有意な期間を占める。

良性ヒト甲状腺疾患の原因としての放射線の役割及びヒト甲状腺発癌における良性疾患の役割は、更に注意を必要とする。TSH 又は TSH 類似物質の一過性あるいは慢性的増加は、下垂体機能低下によるものを除いて、良性甲状腺疾患の共通の特徴である。被曝したヒト甲状腺が腫瘍形成の刺激を受けた細胞を含んでおり、TSH の増加が細胞の成長を促進し、実験的甲状腺腺腫及び癌の発生率を増加させるとすれば、被曝者において、良性ヒト甲状腺疾患が甲状腺癌リスクを増加させると考えられる。

癌とともに甲状腺機能低下が、Marshall 群島放射性降下物被害者における後障害として報告されている。⁸⁰ 高線量に被曝した原爆被爆者では、甲状腺機能亢進がより高頻度に観察されたが、放射線被曝との因果関係は確立されなかった。² 単純性非中毒性甲状腺腫が、広島・長崎の被爆者において最も高頻度で認められる甲状腺障害であり、男性よりも女性に極めて多く発生している。^{2,8} 結節性甲状腺疾患に対して放射線治療を受けながらも、抑制治療に反応しなかった58名の症例に関する最近の研究において、そのうちの19%は外科手術時に癌を有していたことが認められ、また、このうちの3%は転移を示していた。更に、22%に腺腫又はコロイド結節があり、45%に甲状腺炎があった。⁸¹ したがって、新生物以外の甲状腺疾患は原爆被爆者及びその他の放射線

survivors and other irradiated populations. A thorough medical study of such a population with modern clinical and laboratory techniques would yield data of great value on the interrelationships among radiation exposure, benign thyroid disease, and thyroid neoplasia. For example, elevated TG titers have been found to be associated with thyroid cancer,⁸²⁻⁸⁴ subacute thyroiditis, and Graves' disease.^{85,86} A large scale study might well validate simple single or combination assays for serum titers of thyroid-related compounds which would be of wide usefulness in early differential diagnoses of the various thyroid diseases.

As the experimental studies suggest that thyroid cancer risk increases with the time of exposure to TSH, TSH suppressive therapy would be expected to decrease risk. Thyroid hormone treatment was thus instituted as a prophylactic measure in the high dose Marshallese fallout victims in 1965,⁵ and may well have prevented additional cases of neoplasia. Indeed, in a double blind study of 396 patients with radiation-related nodular thyroids, complete regression of nodules was seen in 29% of those who received thyroid hormone therapy; an additional 38% had partial nodule regression.⁸¹

At the fundamental level, improvements in techniques have made it possible to culture normal and diseased human epithelial cells. For example, Cathers and Gould⁸⁷ have examined the radiation dose-cell survival response of cultured normal human mammary epithelial cells from several individuals. It is reassuring to note that the D_0 values of these human cells were very similar to that of rat mammary epithelia assayed by clonogen transplantation. Furthermore, transplantation of normal or diseased human cells to athymic nu/nu mice offers the opportunity to study them in an organized glandular structure. Smeds et al.⁸⁸ have successfully grafted human toxic thyroid cells in such animals; normal human thyroid tissue grew and concentrated radioiodide in a thyroidectomized nu/nu mouse (T. Hiraoka and K.H. Clifton, unpublished). Studies such as these will extend the findings from experimental animal model systems to human material. Importantly, they will establish the limits within which interspecies extrapolations are valid.

被曝者にも発生する。このような研究対象集団について、最新の臨床及び検査技法を使って完全な医学的研究を行えば、放射線被曝、良性甲状腺疾患及び甲状腺新生物の間の相関関係に関する非常に重要なデータが得られると思われる。例えば、TG力価の上昇は甲状腺癌、⁸²⁻⁸⁴ 亜急性甲状腺炎及びGraves病^{85,86}と関連していることが認められている。大規模な研究によって、甲状腺関連の化合物の血清力価に対する単純単一あるいは組み合わせられた検定の有効性が示されるであろう。このような検定は、種々の甲状腺疾患の早期鑑別診断に広く利用され得ると思われる。

実験により、甲状腺癌のリスクがTSHにさらされる時間の経過に伴って上昇することが示唆されているので、TSH抑制治療がリスクを減少させると予想される。したがって、Marshall群島高線量放射性降下物被害者に対する予防処置として、1965年に甲状腺ホルモン治療が開始された。⁵ これにより、新生物が更に発生することを抑制したかもしれないと考えられる。実際、放射線関連の結節性甲状腺を有する396名の患者について行われた二重盲目検査において、甲状腺ホルモン治療を受けた患者の29%に結節の完全な退行が見られ、更に38%には部分的結節退行が認められた。⁸¹

基礎的レベルにおいては、技術の向上により、正常なヒト上皮細胞と疾患を有する者の上皮細胞を培養することが可能になった。例えばCathersとGould⁸⁷は、数名の研究対象者から得られた培養正常ヒト乳腺上皮細胞における放射線量-細胞生存反応について検討した。これらのヒト細胞の D_0 値は、クローン原性細胞の移植により検定されたラットの乳腺上皮の D_0 値と極めて類似しているので納得でき得る。更に、正常ヒト細胞又は疾患を有するヒト細胞を無胸腺症のnu/nuマウスに移植することにより、組織化された腺構造におけるそれらの細胞について研究する機会が与えられている。Smedsら⁸⁸は、上記のマウスにヒト中毒性甲状腺細胞を移植することに成功した。甲状腺を切除したnu/nuマウスに正常なヒト甲状腺組織が成長し、放射性ヨウ化物を濃縮した(平岡敬生とK.H. Clifton, 未発表)。このような研究は、実験動物モデル系からの所見をヒトの材料へと拡大することを可能にする。重要なことは、これらの研究によって、異種族間における妥当な推定値の範囲が確立できることである。

CONCLUDING REMARKS

The role of hormones in the etiology of cancer has been known and therapeutically exploited since the recognition by Beatson⁸⁹ in 1896 of an association between breast carcinoma and the ovaries. What the ensuing years have well established is that generally hormones act to stimulate neoplastic progression in those cell populations in which they normally play a mitosis-stimulating function. And this is clearly the case in radiogenic thyroid carcinoma. Whether natural hormones can be considered as initiators in those situations in which tumors arise as a result of prolonged hormone imbalance, as for example thyroid carcinomas following long-term iodine deficiency and consequent chronic TSH stimulation, is perhaps a semantic question. If by initiator it is meant that the agent in question brings about a heritable change by direct physical or chemical interaction, the author thinks not. If however the term initiator is expanded to include agents which increase the probability of oncogenic error in the genetic apparatus and, once initiation has occurred, cause its amplification by stimulating mitosis, then hormones indeed qualify. In this sense, hormones might be termed opportunistic initiators.

The recently developed thyroid clonogen transplantation technique in rats and the currently developing human cell heterograft and culture systems offer great promise. By their application, the nature of the primary radiation-induced initiating event, and of the events which follow during the long latent period, may be greatly clarified. The understanding so gained will contribute to the diagnosis, therapy, and prevention of thyroid cancer in particular, and to definition of the process of radiation and endocrine oncogenesis in general.

結語

Beatson⁸⁹が1896年に乳癌と卵巣との関連を認めて以来、癌の病因学におけるホルモンの役割が認められ、治療の面で追求されてきた。その後確立されたことは、一般的にホルモンは、通常の場合細胞分裂促進機能を果たす細胞集団において、新生物形成を刺激するように作用するということである。放射線誘発甲状腺癌の場合は明らかにこれに該当する。長期間のホルモンの不均衡の結果腫瘍が発生するような場合、例えば、長期間のヨード欠乏とその結果生ずる慢性的なTSHによる甲状腺癌の発生において、自然のホルモンが腫瘍誘発物質として考えられるか否かは、恐らく意味論上の問題であろう。腫瘍誘発物質が、直接的な物理的あるいは化学的相互作用によって遺伝可能な変化をもたらす因子を意味するというのであれば、著者は自然ホルモンは腫瘍誘発物質とは言えないと考える。しかしながら、腫瘍誘発物質という用語が、遺伝学的機序に腫瘍誘発性の異常を起こす可能性を増大させ、いったん腫瘍誘発が起これば、細胞分裂を刺激することにより細胞増殖を起こす因子をも含めるというように拡大解釈するならば、ホルモンはこれに該当する。この意味において、ホルモンは好都合な腫瘍誘発物質であると定義できよう。

最近開発されたラットの甲状腺クローン原性細胞移植技法、及び現在開発中のヒト細胞異種移植と培養系は、多大な希望を与えるものである。これらを使用することによって、放射線誘発性の一次事象とそれに続く長い潜伏期間中に発生する事象の特質が極めて明瞭になる可能性がある。このようにして得られた知見は、特に甲状腺癌の診断、治療及び予防に寄与し、また、放射線誘発性発癌及び分泌系発癌一般の過程の定義にも寄与すると考えられる。

REFERENCES

参考文献

1. SOCOLOW EL, HASHIZUME A, NERIISHI S, NIITANI R: Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *New Engl J Med* 268: 406-10, 1963 (ABCC TR 13-62)
2. HOLLINGSWORTH DR, HAMILTON HB, TAMAGAKI H, BEEBE GW: Thyroid disease: A study in Hiroshima, Japan. *Medicine* 42:47-71, 1963 (ABCC TR 4-62)
3. DUFFY BJ Jr, FITZGERALD PJ: Cancer of the thyroid in children: A report of 28 cases. *J Clin Endocrinol* 10:1296-308, 1950
4. SIMPSON CL, HEMPELMANN LH, FULLER LM: Neoplasia in children treated with X rays in infancy for thymic enlargement. *Radiology* 64:840-5, 1955
5. CONARD RA, PAGLIA DE, LARSEN PR, SUTOW WW, DOBYNS BM, ROBBINS J, KROTOSKY WA, FIELD JB, RALL JE, WOLFF J: Review of medical findings twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout. Brookhaven National Laboratory, New York, Upton, BNL 51261 (Biology and Medical TID-4500). 1980
6. SAMPSON RJ, KEY CR, BUNCHER CR, IJIMA S: Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. I. Prevalence of thyroid carcinoma at autopsy. *JAMA* 209:65-70, 1969 (ABCC TR 25-68)
7. WOOD JW, TAMAGAKI H, NERIISHI S, SATO T, SHELDON WF, ARCHER PG, HAMILTON HB, JOHNSON KG: Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 89:4-14, 1969 (ABCC TR 4-68)
8. PARKER LN, BELSKY JL, MANDAI T, BLOT WJ, KAWATE R: Serum thyrotropin level and goiter in relation to childhood exposure to atomic radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 37:797-804, 1973 (ABCC TR 29-72)
9. PARKER LN, BELSKY JL, YAMAMOTO T, KAWAMOTO S, KEEHN RJ: Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation: A continuing survey of a fixed population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-71. *Ann Intern Med* 80:600-4, 1974 (ABCC TR 5-73)
10. DeGROOT LJ: Current views on formation of thyroid hormones. *New Engl J Med* 272:243-50; 297-303; 355-62, 1965
11. VAN HERLE AJ: Irradiation induced pathologic states of the thyroid gland in man. In *Irradiation and Thyroid Disease: Dosimetric, Clinical and Carcinogenic Aspects ERU6713EN*. Ed by Dumont JE, Malone JF, Van Herle AJ. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1980. pp5-37
12. BIELSCHOWSKY F: Neoplasia and internal environment. *Br J Cancer* 9:80-116, 1955
13. DONIACH I: Effects including carcinogenesis of ^{131}I and X rays on the thyroid of experimental animals: A review. *Health Phys* 9:1357-62, 1963
14. LINDSAY S, CHAIKOFF IL: The effects of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms: A review. *Cancer Res* 24:1099-107, 1963
15. CHRISTOV K, RAICHEV R: Experimental thyroid carcinogenesis. *Curr Top Pathol* 56:79-114, 1972
16. MALONE JF: The radiation biology of the thyroid. *Curr Top Radiat Res* 10:263-368, 1975
17. DUMONT JE, MALONE JF: Induction of thyroid cancers by experimental irradiation. In *Irradiation and Thyroid Disease: Dosimetric, Clinical and Carcinogenic Aspects EUR6713EN*. Ed by Dumont JE, Malone JF, Van Herle AJ. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1980. pp139-99

18. DeGROOT LJ, FROHMAN LA, KAPLAN EL, REFETTOFF S: *Radiation-Associated Thyroid Carcinoma*. New York, Grune & Stratton, 1977
19. DUMONT JE: Control of physiological function and growth in the unirradiated thyroid. In *Irradiation and Thyroid Disease: Dosimetric, Clinical and Carcinogenic Aspects EUR6713EN*. Dumont JE, Malone JF, Van Herle AJ. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1980. pp111-38
20. DEME D, POMMIER J, NUNEZ J: Specificity of thyroid hormone synthesis. The role of thyroid peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 540:78-82, 1978
21. SCHIMMEL M, UTIGER RD: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 87:760-8, 1977
22. STERLING K: Thyroid hormone action at the cell level. *N Engl J Med* 300:117-23 (part 1); 173-7 (part 2), 1979
23. HALPERN J, HINKLE PM: Evidence for an active step in thyroid hormone transport to nuclei: Drug inhibition of L-¹²⁵I-triiodothyronine binding to nuclear receptors in rat pituitary tumor cells. *Endocrinology* 110:1070-2, 1982
24. CLIFTON KH: The physiology of endocrine therapy. In *Cancer, a Comprehensive Treatise*. Ed by Becker FF. New York, Plenum Press, 1977. Vol. 5, pp 573-97
25. RODESCH F, NEVE P, WILLEMS C, DUMONT JE: Stimulation of thyroid metabolism by thyrotropin, cyclic 3':5'-AMP, dibutyryl cyclic 3':5'-AMP and prostaglandin E₁. *Eur J Biochem* 8:26-32, 1969
26. KNOPP J, STOLC V, TONG W: Evidence for the induction of iodide transport in bovine thyroid cells treated with thyroid-stimulating hormone or dibutyryl cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. *J Biol Chem* 245:4403-8, 1970
27. BOWERS CY: Studies on the role of cyclic AMP in the release of anterior pituitary hormones. *Ann NY Acad Sci* 185:263-90, 1971
28. DUMONT JE, WILLEMS C, SANDE JV, NEVE P: Regulation of the release of thyroid hormones: Role of cyclic AMP. *Ann NY Acad Sci* 185:291-316, 1971
29. KIPPEN AA, LOEB L: The relation between the quantity of thyroid-stimulating hormone of the anterior pituitary gland administered and the proliferative activity and hypertrophy of the thyroid acini in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 54:246-57, 1935
30. FUKUDA H, GREER MA, ROBERTS L, ALLEN CF, CRITCHLOW V, WILSON M: Nyctohemeral and sex-related variations in plasma thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine. *Endocrinology* 97:1424-31, 1975
31. MALONE JF: Recent developments in dosimetry of radionuclides in the thyroid. In *Irradiation and Thyroid Disease: Dosimetric, Clinical and Carcinogenic Aspects EUR6713EN*. Ed by Dumont JE, Malone JF, Van Herle AJ. Luxembourg, Commission of the European Communities, 1980. pp39-109
32. MALONE JF, HENDRY JH, PORTER D, GREIG WR, HALNAN KE: The response of rat thyroid, a highly differentiated tissue, to single and multiple doses of gamma or fast neutron irradiation. *Br J Radiol* 47:608-15, 1974
33. HIGGINS PD, DeLUCA PM, PEARSON DW, GOULD MN: Measurement of OER and RBE for monoenergetic 2.5 and 14.3 MeV neutrons. *Int J Radiat Biol* 40:313-9, 1981
34. LEE W, SHLEIEN B, TELLES NC, CHIACCHIERINI RP: An accurate method of ¹³¹I dosimetry in the rat thyroid. *Radiat Res* 79:55-62, 1979

35. LOEVINGER R, BERMAN M: A scheme for absorbed dose calculations for biologically distributed radionuclides. *J Nucl Med (Suppl)* 1:8-14, 1968
36. GREIG WR, SMITH JFB, ORR JS, FOSTER CJ: Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after ¹³¹I, ¹²⁵I and X-irradiations. *Br J Radiol* 43:542-8, 1970
37. HEIDELBERGER C: Initiation and promotion, mutagenesis and transformation of C3H/10T1/2 mouse embryo fibroblasts. *Gann:Jpn J Cancer Res* 27:207-19, 1981
38. KNUDSON AG: Human cancer genes. In *Genes, Chromosomes and Neoplasia*. Ed by Arrighi FE, Rao PN, Stubblefield E. New York, Raven Press, 1981. pp453-62
39. KODAMA Y, YOSHIDA MC, SASAKI M: A note on banded karyotypes in spontaneous leukemias of the AKR mouse. *Proc Jpn Acad* 54(B):222-7, 1978
40. SASAKI M: Current status of cytogenetic studies in animal tumors with special reference to non-random chromosome changes. *Cancer Genet Cytogenet* 5:153-72, 1982
41. GIMINO MC, ROWLEY JD, KINNEALEY A, VARIAKOJES D, GOLOMB HM: Banding studies of chromosomal abnormalities in patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 39:227-38, 1979
42. WAKE N, HRESHCHYSHYN MM, PIVER SM, MATSUI S, SANDBERG AA: Specific cytogenetic changes in ovarian cancer involving chromosomes 6 and 14. *Cancer Res* 40:4512-8, 1980
43. BEIERWALTES WH, AL-SAADY AA: Sequential cytogenetic changes in development of metastatic thyroid carcinoma. In *Thyroid Neoplasia*. Ed by Young S, Inman DR. New York, Academic Press, 1968. pp319-42
44. CHRISTOV K: Thyroid cell proliferation in rats and induction of tumors by X rays. *Cancer Res* 35:1256-62, 1975
45. GREIG WR, McINNES J: Radioprotection of the rat thyroid by different antithyroid compounds. *Br J Radiol* 39:313-6, 1966
46. CLIFTON KH, DeMOTT RK, MULCAHY RT, GOULD MN: Thyroid gland formation from inocula of monodispersed cells: Early results on quantitation, function, neoplasia and radiation effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:987-990, 1978
47. CLIFTON KH: Quantitative studies of the radiobiology of hormone-responsive normal cell populations. In *Radiation Biology in Cancer Research, 32nd M.D. Anderson Symposium on Fundamental Cancer Research*. Ed by Meyn RE, Withers HR. New York, Raven Press, 1980. pp501-13
48. MULCAHY RT, DeMOTT RK, CLIFTON KH: Transplantation of monodispersed rat thyroid cells: Hormonal effects on follicular unit development and morphology. *Proc Soc Exp Biol Med* 163:100-10, 1980
49. MULCAHY RT, ROSE DP, MITCHEN JM, CLIFTON KH: Hormonal effects on the quantitative transplantation of monodispersed rat thyroid cells. *Endocrinology* 106:1769-75, 1980
50. WATANABE H, GOULD MN, MAHLER PA, MULCAHY RT, CLIFTON KH: The influence of donor and recipient age and sex on the quantitative transplantation of monodispersed rat thyroid cells. *Endocrinology* 112:172-7, 1983
51. TAPTIKLIS N: Dormancy by dissociated thyroid cells in the lungs of mice. *Eur J Cancer* 4:59-66, 1968
52. DeMOTT RK, MULCAHY RT, CLIFTON KH: The survival of thyroid cells following irradiation: A directly generated single-dose-survival curve. *Radiat Res* 77:395-403, 1979

53. MULCAHY RT, GOULD MN, CLIFTON KH: The survival of thyroid cells: In vivo irradiation and in situ repair. *Radiat Res* 84:523-8, 1980
54. ELKIND MM, WHITMORE GF: *The Radiobiology of Cultured Mammalian Cells*. New York, Gordon and Breach, 1967
55. GOULD MN, CLIFTON KH: Evidence for a unique in situ component of the repair of radiation damage. *Radiat Res* 77:149-55, 1979
56. MAHLER PA, GOULD MN, CLIFTON KH: The kinetics of in situ repair in rat mammary cells. *Int J Radiat Biol* (in press), 1983
57. JIRTLE RL, MICHELOPOULOS G, McLUIN JR, CROWLEY J: Transplantation system for determining the clonogenic survival of parenchymal hepatocytes exposed to ionizing radiation. *Cancer Res* 41:3512-8, 1981
58. ANBAR M, INBAR M: Effect of thyroid irradiation on the release of labelled protein-bound iodine in rats. *Nature* 197:302-4, 1963
59. DONIACH I: Damaging effect of X-irradiation of less than 1000 rads on goitrogenic capacity of rat thyroid gland. In *Thyroid Neoplasia*. Ed by Young S, Inman DR. New York, Academic Press, 1967. pp259-65
60. GREIG WR, SMITH JFB, DUGUID WP, FOSTER CJ, ORR JS: Assessment of rat thyroid as a radio-biological model. The effects of X-irradiation on cell proliferation and DNA synthesis in vivo. *Int J Radiat Biol* 16:211-25, 1969
61. SHELINE GE: Thyroid proliferative potential as a function of age. *Cell Tissue Kinet* 2:123-32, 1969
62. CHRISTOV K, BOLLMANN R, THOMAS C: Thyroid follicular cell proliferation as a function of age. *Beitr Pathol* 148:152-64, 1973
63. DONIACH I, LOGOTHETOPOULOS JH: Effects of radioactive iodine on the rat thyroids function, regeneration and response to goitrogens. *Br J Cancer* 9:117-27, 1955
64. GARNER RJ: Comparative early and late effects of single and prolonged exposure to radioiodine in young and adults of various animal species - a review. *Health Phys* 9:1333-9, 1963
65. DONIACH I: Pathology of irradiation thyroid damage. In *Radiation-Associated Thyroid Carcinoma*. Ed by DeGroot LJ, Frohman LA, Kaplan EL, Refetoff S. New York, Grune & Stratton, 1977. pp199-211
66. SELLERS EA, SCHÖNBAUM E: Goitrogenic action of thyroxine administered with propylthiouracil. *Acta Endocrinol* 40:39-50, 1962
67. FURTH J: Hormones as etiological agents in neoplasia. In *Cancer, a Comprehensive Treatise*. Ed by Becker FF. New York, Plenum Press, 1975. Vol. 1, pp75-120
68. CLIFTON KH, FURTH J: Changes in hormone sensitivity of pituitary mamatotropes during progression from normal to autonomous. *Cancer Res* 21:913-20, 1961
69. CLIFTON KH, SRIDHARAN BN: Endocrine factors and tumor growth. In *Cancer, a Comprehensive Treatise*. Ed by Becker FF. New York, Plenum Press, 1975. Vol. 3, pp249-85
70. HARAN-GERA N, PULLER P, FURTH J: Induction of thyrotropin-dependent thyroid tumors by thyrotropes. *Endocrinology* 66:694-701, 1960
71. SINHA D, PASCOL R, FURTH J: Transplantable thyroid carcinoma induced by thyrotropin. *Arch Pathol Lab Med* 79:192-8, 1965

72. AL-HINDAWI AY, BLACK EG, BREWER DB, GRIFFITHS SG, HOFFENBERG R: Thyroid hormone measurements in experimental thyroid cancer in rats. In *Radiation-Associated Thyroid Carcinoma*. Ed by DeGroot LJ, Frohman LA, Kaplan EL, Refetoff S. New York, Grune & Stratton, 1977. pp215-6
73. DONIACH I: The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil and acetylaminofluorene upon tumour production in the rat's thyroid gland. *Br J Cancer* 4:223-34, 1950
74. GOLDBERG RC, CHAIKOFF IL: Development of thyroid neoplasms in the rat following a single injection of radioactive iodine. *Proc Soc Exp Biol Med* 76:563-6, 1951
75. LEE W, CHIACCHIERINI RP, SHLEIEN B, TELLES NC: Thyroid tumors following ¹³¹I or localized X-irradiation to the thyroid and the pituitary glands in rats. *Radiat Res* 92:307-19, 1982
76. MALONE JF, GREIG WR: Effect of pituitary irradiation on the response of rat thyroid to goitrogenic stimulation. *Br J Radiol* 48:410-1, 1975
77. MULCAHY RT, GOULD MN, CLIFTON KH: Radiogenic initiation of thyroid cancer: A common cellular event. *Int J Radiat Biol* 45:419-26, 1984
78. GOULD MN: Radiation initiation of carcinogenesis in vivo: A rare or common cellular event? In *Radiation Carcinogenesis*. Ed by Boice J. New York, Raven Press, (in press), 1983
79. *Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations: The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (BEIR Report 3)*. Washington, National Academy Press, 1980
80. LARSEN PR, CONARD RA, KNUDSEN K, ROBBINS J, WOLFF J, RALL JE, DOBYNS B: Thyroid hypofunction appearing as a delayed manifestation of accidental exposure to radioactive fallout in a Marshallese population. *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*, vol. 1. Proceedings of a symposium in Vienna, International Atomic Energy Agency. Vienna, 1978
81. TAMURA K, SHIMAOKA K, TSUKADA Y, RAZACK MS, SCIASICIA M: Suppressive therapy for radiation-associated nodular thyroid disease: Double-blind study with T₃ and desiccated thyroid. *Jpn J Clin Oncol* 11:457-62, 1981
82. VAN HERLE AJ, ULLER RP: Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 56:272-7, 1975
83. LO GERFO P, STILLMAN T, COLACCHIO D, FEIND C: Serum thyroglobulin and recurrent thyroid cancer. *Lancet* 1 (8017):881-2, 1977
84. BLACK EG, CASSONI A, GIMLETTE TMD, HARMER CL, MAISEY MN, OATES GD, HOFFENBERG R: Serum thyroglobulin in thyroid cancer. *Lancet* 2 (8244):443-5, 1981
85. IZUMI M, LARSEN PR: Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with Graves' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 27:449-60, 1979
86. IZUMI M, ISHIMARU T, TAKAMURA K, USA T, MAEDA R, SATO K, MORIMOTO I: Relationship between human serum thyroglobulin and serum T₃, T₄, TSH, and thyroid size in hyperthyroid and hypothyroid patients. RERF TR 15-80
87. CATHERS LE, GOULD MN: Human mammary cell survival following ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* (in press), 1983
88. SMEDS S, ANDERBERG B, BOERYD B: Studies of human toxic thyroid tissue in nude mice. *Thyroid Research* 8:777-80, 1980
89. BEATSON GT: On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 2:104-7, 1896