
10. アポトーシス

大山ハルミ

Radiation-Induced Apoptosis

Harumi Ohyama

Division of Clinical Research and Radiation Health, Heavy Ion Acceleration Therapy Center,
National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263, Japan

Abstract

Apoptosis is an active process of gene-directed cellular self-destruction that can be induced in many cell types via numerous physiological and pathological stimuli. We found that interphasedeath of thymocytes is a typical apoptosis showing the characteristic features of apoptosis including cell shrinkage, chromatin condensation and DNA degradation. Moderate dose of radiation induces extensive apoptosis in rapidly proliferating cell population such as the epithelium of intestinal crypt. Recent reports indicate that the ultimate form of radiation-induced mitotic death in several cells is also apoptosis. One of the hallmarks of apoptosis is the enzymatic internucleosomal degradation of chromatin DNA. We identified an endonuclease responsible for the radiation-induced DNA degradation in rat thymocytes.

The death-sparing effects of interrupting RNA and protein synthesis suggested a cell genetic program for apoptosis. Apoptosis of thymocytes initiated by DNA damage, such as radiation and radio mimetic substance, absolutely requires the protein of *p53* cancer suppresser gene. The cell death induced by glucocorticoid, or aging, has no such requirement. Expression of oncogene *bcl-2* rescues cells from the apoptosis.

Massive apoptosis in radiosensitive cells induced by higher dose radiation may be fatal. It is suggested that selective apoptotic elimination of cells would play an important role for protection against carcinogenesis and malformation through removal of cells with unrepaired radiation-induced DNA damages. Data to evaluate the significance of apoptosis in the radiation

risk are still poor. Further research should be done in order to clarify the roles of the cell death on the acute and late effects of irradiation.

1. はじめに

アポトーシスは、遺伝子にプログラムされた細胞死である。ここ数年、その研究は飛躍的に進展し、多様な生理的、病理的現象に必須の働きをしていることが明らかになってきた。放射線によるアポトーシスに関する研究は、その概念が提起される以前からの胸腺細胞の間期死についての研究から始まっている。最近、間期死のみならず、増殖死もアポトーシスによるものがあることが報告された。

こうした放射線誘発アポトーシスの分子機構として、*p53* の欠失や *bcl-2* の過剰発現による放射線感受性の低下が明らかにされ、放射線治療に対する癌の抵抗性を理解する上でのアポトーシスの重要性もクローズアップされている。アポトーシスは放射線による生物影響発現に多岐にわたり関与し、放射線のリスクを考える上で、重要な課題であることがわかってきた。リスク評価の基礎とすべきデータはまだ少ないが、ここではアポトーシスを概観し、放射線誘発アポトーシスに関するデータの一端を紹介したい。

1. アポトーシスとは

アポトーシスは、形態学的に、急速な細胞縮小、クロマチン凝縮などの核の著変、次いでアポトーシス小体形成などの特徴的变化を伴う細胞死として見出された。1972年、Kerrらは、細胞分裂と表裏一体となって多細胞集団の制御に必須の役割を果たすという意味で mitosis に対比して、apoptosis と名付けた¹⁾。

アポトーシスは組織内で散発的に発現し、一旦開始すると急速に進行、さらに死細胞が炎症を伴わず貪食除去される。このような共通の形態学的変化を伴うアポトーシスは、線虫からヒトの細胞まで、がん細胞も含め多様な細胞に、多岐にわたる生理的、病理的要因により普遍的に認められる。それに対し、病理的細胞死たる壊死は、損傷を受けた細胞群に一樣に発現し、アポトーシスと異なり細胞が徐々に膨化、核での変化は少なく、ミトコンドリアの膨化など細胞質の変化が著しく、やがて細胞が融解、炎症を伴う。

この細胞死は、形態形成、変態、正常の細胞交代、免疫、ホルモン作用発現などの生理的な現象ばかりでなく、放射線や化学療法剤、がん、ウイルス感染他の病理的要因によっても誘発される。このようなアポトーシスは、不要になった細胞や障害細胞を除去し、組織形成やホメオスタシスの維持および生体にとって有害となりうる細胞の除去機構として機能している。したがって、その異常（過剰、回避）は、奇形、癌、自己免疫疾患、エイズ、神経の変性疾患などの病態と深く結びついていることも明らかにされつつある（図1）²⁻⁵⁾。

アポトーシスは遺伝子にプログラムされた細胞死であり、その発現はRNAやタンパク質合成を介する能動的な細胞自殺過程である。ここ数年、がん遺伝子やがん抑制遺伝子を含む多くの遺伝子が、その発現に直接、間接に関与することが明らかにされ、活発な研究が行われてきた。また、分子機構が解明されるにつれて、形態学的に共通な経過を辿るアポトーシスも、発現機構は細胞により、あるいは要因により異なることもわかってきた。アポトーシス過程は、各種の細胞内外の要因が死のシグナルとなる情報伝達、それに続く遺伝子発現などを介する死の決定、やがて上述のような特徴的な生化学的、細胞学的変化が起こる死の実行過程へと進む。こうした死の分子機構は、シグナル伝達過程や介在遺伝子共に、細胞増殖、分化などの細胞の基本機能と共通する部分が多い。すなわち、機能面のみならず、分子機構面でも細胞分裂と表裏一体となって、多細胞社会の制御を行っていることが明らかになってきた。まさに、アポトーシ

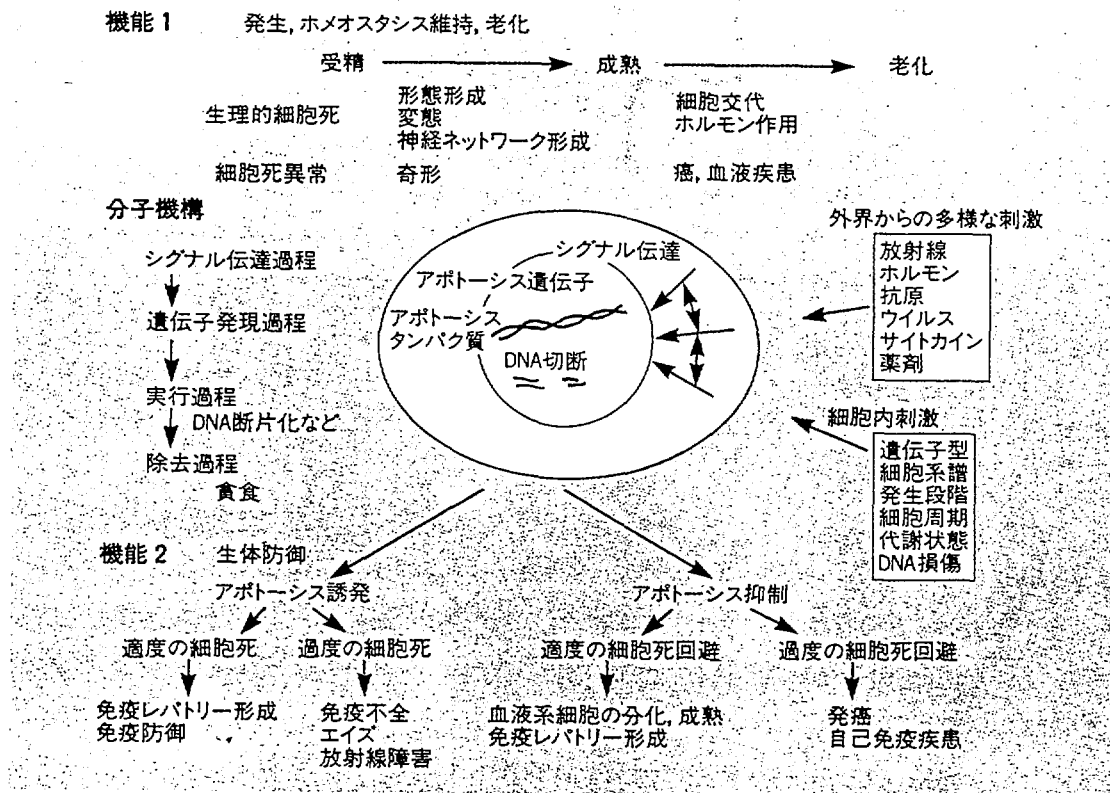


図1 アポトーシスの機能と分子機構

アポトーシスは細胞の重要な基本的機能であり、多くの生理的現象や病態に決定的役割を果たしていることが解明されつつある。

2. 胸腺細胞の放射線誘発アポトーシス

胸腺細胞は照射後、細胞分裂を介さない間期死を起こすことは、古くから知られていた。この間期死が

まさに典型的なアポトーシスである私たちは明らかにした(図2)⁶⁻⁸。

すなわち、胸腺細胞は *in vitro* 照射後、1~2時間目からエリスロシンBで判定した死細胞の割合が線量、時間依存性に増加し、10Gy 照射4時間で約半数の細胞が死ぬ。このような細胞を Percoll 密度勾配遠心法で生死細胞の分離した。この死細胞を調べると、細胞サイズ縮小、クロマチン凝縮、DNA断片化など、生きている細胞と明らかに異なる性質を示すことを見出した(図3)。この死細胞の特徴は線量、時間に関係なく同一であり、発現率が変わるだけである。これらは、まさにアポトーシスの典型的変化である。グルココルチコイド誘発アポトーシスでも同様な変化が検出される⁹。

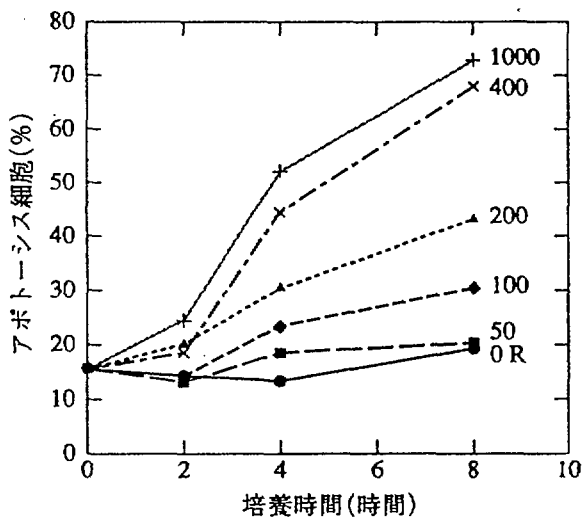


図2 X線照射によるラット胸腺細胞のアポトーシス エリスロシンB染色性によりアポトーシス発現を検出した。

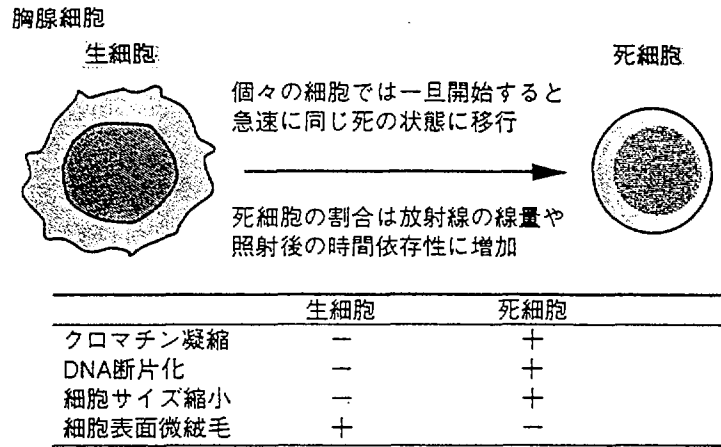


図3 胸腺細胞X線誘発アポトーシスの特徴的变化

アポトーシス細胞はクロマチン凝縮、DNA断片化、細胞サイズ縮小、細胞表面の微絨毛の消失などほぼ並行して起こす。生きている細胞と比較し、明確に異なる特徴を示す。グルココルチコイドによるアポトーシスでも同様な変化が見られる。

また、全身照射後の胸腺内では *in vitro* 照射後と異なり、細胞は断片化し、アポトーシス小体を形成することも見出した (図4)¹⁰。

このアポトーシスは、タンパク質およびRNA合成を要する能動的自殺過程であることが阻害剤を用いた実験から明らかになった。なお、10Gy以上ではアポトーシスが線量依存性に徐々に低下し、細胞サイズ縮小やクロマチン凝縮などの変化を伴わない壊死が増加する。

この胸腺細胞のアポトーシスは、TPCKなどのプロテアーゼ阻害剤によって抑制され、タンパク質合成のみならず、タンパク質分解もこのアポトーシス発現に必須の役割を果たすことも明らかにした。

低線量放射線によるアポトーシスに関しては、大阪大の野村大成先生は凍結切片を用いエリスロシンB染色性で判定し、わずか0.1Gyで有意のアポトーシス増加が認められることを報告している (図5)¹¹。大阪府立大の森展子先生の研究では、マウスの系統により胸腺細胞のアポトーシスの放射線感受性差が大きいという。

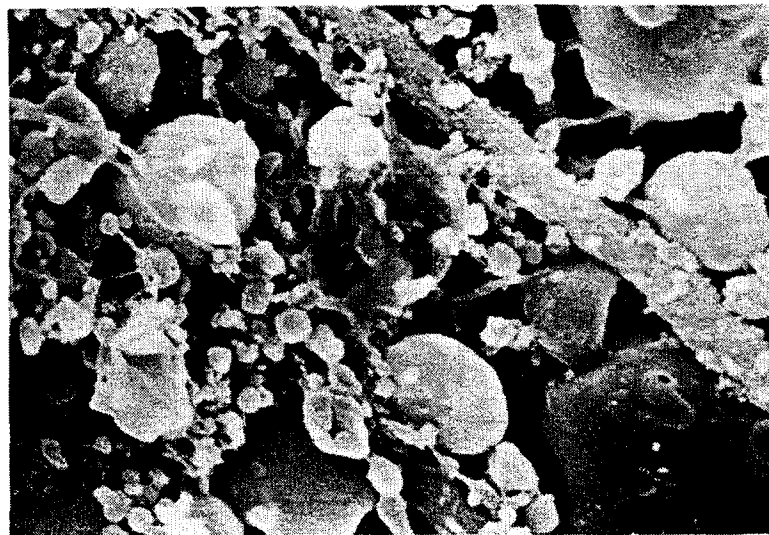


図4 全身照射後、胸腺内のアポトーシス小体の形成

走査電子顕微鏡で調べると、正常胸腺ではリンパ球が密に詰まった構造をしている。

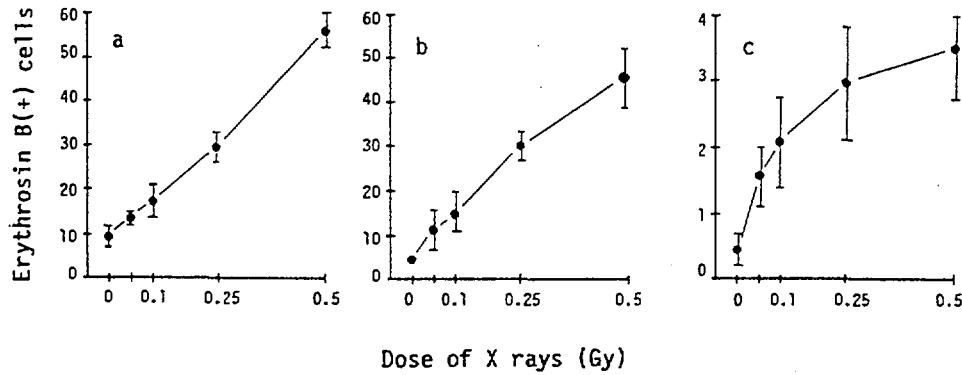


図5 X線全身照射4時間後のアポトーシス発現

a) 胸腺 b) 脾臓 c) 小腸クリプト細胞の凍結切片をエリスロシンBで染色、判定した。

0.1Gy 照射後4時間でアポトーシス細胞の増加が検出されている。(文献11、野村先生らによる)

3. アポトーシスに伴う DNA 断片化

アポトーシスに伴いクロマチンDNAがリンカー部位で切断され、オリゴヌクレオソーム単位に断片化される。このDNA断片は、アガロースゲル電気泳動で“ラダー”として検出され、アポトーシスのもっとも特徴的な生化学的指標とされている。私たちは1981年、放射線誘発胸腺細胞アポトーシスに伴うDNAの180bpの整数倍単位の分解を検出した。さらに、その分解断片の電子顕微鏡像を、東京都アイソトープ研究所の渡邊真、金城康人先生に撮影して頂いた¹²。

また、通常のアガロースゲル電気泳動では、個々の細胞のDNA分解を検出できないことから、マイクロゲル電気泳動での改良しアポトーシス細胞での分解を調べた。その結果、アポトーシス細胞のDNAは、少量が原点に止まり、大部分のクロマチンDNAが分解される涙滴状の泳動像が検出された(図6)。これらの泳動像の解析から、胸腺細胞では一旦DNAの断片化が始まると、速やかに分解状態に達し、その状態にしばらく止まることなどが明らかになった。

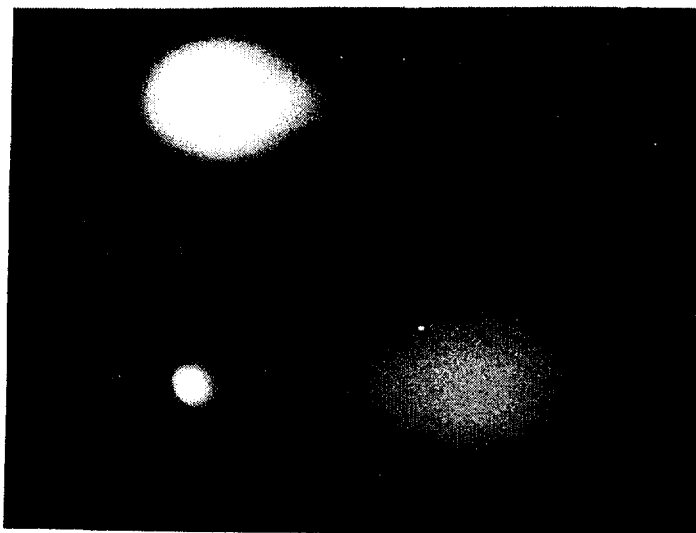


図6 ミクロゲル電気泳動による胸腺細胞のDNA断片化検出

単一細胞アガロースゲル電気泳動によりアポトーシス細胞では、クロマチンDNAはほとんど分解、少量の非分解DNAが原点に残る涙滴状の泳動像を示す(図下)。一方、生きている細胞はこのような分解像は認められない(図上)。また両者の中間の細胞はほとんどなく、この分解が一旦開始すると急速に一定の分解状態に達することを示している。

このDNAの分解はエンドヌクレアーゼの活性化によると考えられているが、その機構はまだ明らかになっていない。そこで東京理科大学の田沼靖一先生や塩川大介氏らと胸腺細胞からの精製を行い、3種のエンドヌクレアーゼを分離、精製し、その特徴を調べた¹³。その結果、この中の1つが、放射線照射によって分解されるDNA断片と同一の切断端となる分解様式を示すことが明らかにした。一方、残りの2つの酵素による分解では異なる切断端が検出され、アポトーシスに関与するのではないと考えられた。この精製酵素を用いて、活性化機構などについて検討中である。

4. 小腸クリプト細胞のアポトーシス

小腸クリプト底部の図の4～6の位置の幹細胞はきわめて放射線感受性であり、低線量の放射線照射後数時間でアポトーシスが起こることをPottenや東京大学の井尻憲一先生が見出した(図7)。この高感受性細胞はほぼ1 Gy照射でアポトーシスを起こしすべて消失するが、その後を感受性の低い残存幹細胞が交代し増殖する。したがって、放射線による腸障害は9 Gy以上の高線量照射を受けないかぎり致命的とはならない¹⁴。

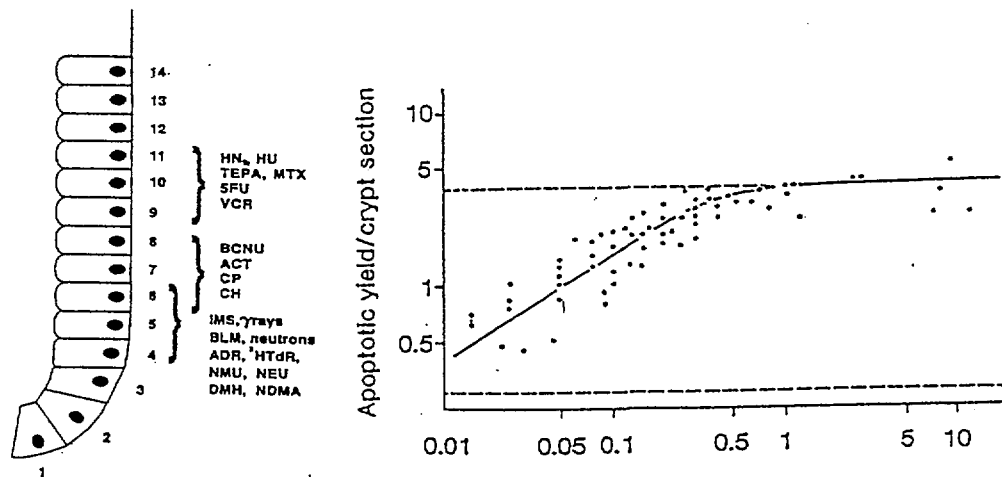


図7 小腸クリプト細胞の放射線誘発アポトーシス

小腸クリプト細胞は、左に示した4～6の部位細胞がとくに放射線高感受性である。右の図から、この高感受性細胞は1 Gyまでの線量照射で消失する。その後を、より低感受性の細胞が増殖して交替するため、9 Gy以上の照射を受けない限り致命的とはならない。(文献11、Pottenによる)

上記のようなアポトーシスは、細胞交代型修復とも言う。DNAの放射線損傷の酵素的な修復については多くの研究がある。しかし、修復能の低い細胞では、DNA損傷を酵素的に修復するよりもアポトーシスで排除し、より修復能の高い細胞で交替すれば、修復ミスによる変異DNAを持つ細胞の増殖を回避できる可能性が高くなる。損傷DNAそのものを修復するのではなく、損傷細胞が自殺し、修復能の高い細胞の増殖を促し個体の生存を図るという意味で、“利他的細胞死”(altruistic cell death)とも言う(図8)。

小腸はきわめて増殖性の高い組織であるにもかかわらず、がんが驚くほど少ない。その理由は、アポトーシスによる異常細胞の排除が、発がん抑制機構として働いているためと考えられている。データは少ないが、小腸以外でも、アポトーシスが発がんリスクの軽減に寄与していると考えられている。

脾臓、骨髄、毛嚢、精巣、唾液腺などでも放射線誘発アポトーシスが検出されている。高線量照射によるこれらの放射線高感受性の組織や細胞のアポトーシスは、急性障害の発現に関与しているであろう。

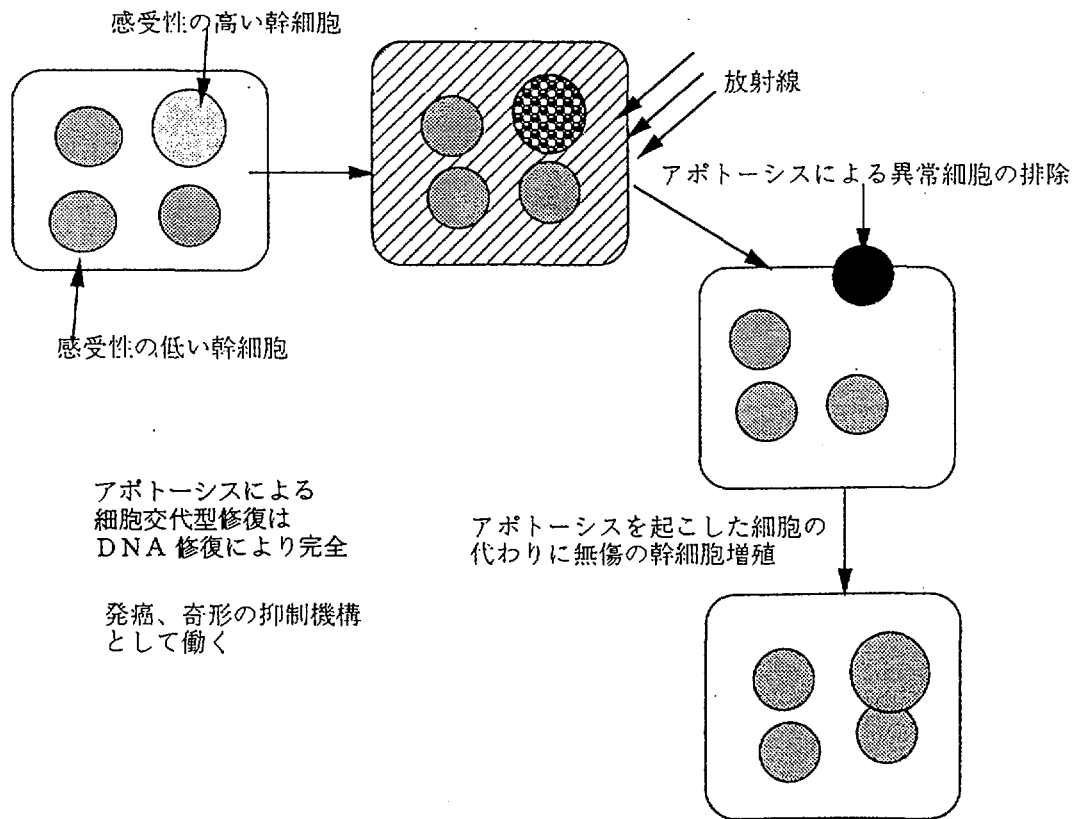


図8 利他的細胞死

放射線によりDNA損傷を受けた細胞を、修復エラーを伴う酵素的なDNA修復を図るよりも、アポトーシスにより自殺排除し、より修復能の高い細胞で細胞交代型の修復をすることは、発がんや奇形などのリスク軽減に寄与していると考えられる。

受精初期胚もきわめて放射線感受性であり、異常があれば数回分裂して死んでしまう。in vitro 受精後一細胞期に照射し、胚発生が半分になる条件でも、生き残った受精卵からは奇形の発生はほとんど認められない。この知見は、初期胚ではアポトーシスによって異常胚は除去され、これが奇形回避の機構—リスク低減に決定的な役割を演じていることを示している。形態形成期の照射では、時期によって様々な奇形発生が観察される。おそらく、初期胚と比較して、損傷細胞をアポトーシスで除去できる効率が低下するためであろう。

5. がんとアポトーシス

これまでがんの放射線誘発細胞死は、コロニー形成能の喪失で測定され、個々の細胞の死についてはあまり調べられていなかった。がんの放射線誘発のアポトーシスに関しては、リンパ腫など少数の間期死を起こす細胞について主に研究が進められてきた。私たちは、放医研で樹立されたリンパ腫の中から、きわめて放射線感受性にアポトーシスを起こす細胞株をいくつか見出した¹⁵。これらの細胞は、胸腺細胞より感受性が高くなるものがあり、照射後数時間で間期死型のアポトーシスを起こす。

最近、リンパ腫などを検討、アポトーシスに早期間期死型 (rapid interphase death)、中間型 (遅発間期死型) (delayed interphase death)、遅発 (増殖死) (mitotic/delayed mitotic death) 型があることが報告されている¹⁶。このような発現時間が異なる機構はまだ明らかではない (図9)。また、広島大の田内先生らは、L5178Y細胞が増殖死型のアポトーシスを起こすことを報告しており¹⁷、これまで不明

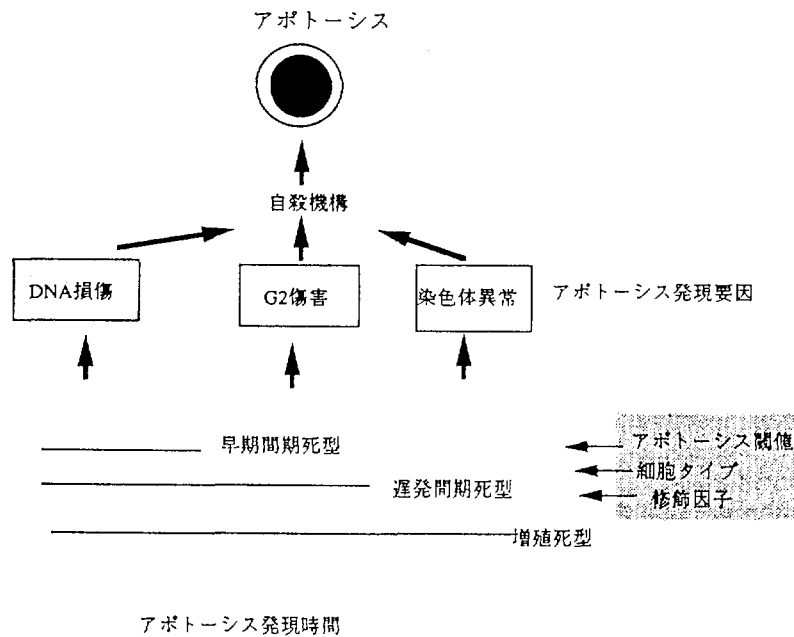


図9 マウスリンパ腫の放射線誘発アポトーシスとその発現要因（仮説）
 マウスのリンパ腫株などの放射線アポトーシスを検討し、発現時間により3タイプに分けられ、それらの発現要因がそれぞれ異なるのでは可能性が論じられている。（文献16、Radfordらによる）

であった増殖死も少なくとも一部はアポトーシスであることが明らかになったといえよう（図10）。

がんの放射線誘発アポトーシスの研究はやっと始まった段階にあるが、放射線治療の基礎としてもアポトーシスの重要性は注目されている¹⁸。

6. 放射線感受性とアポトーシス

放射線感受性は正常細胞間のみならず、がんの放射線治療に対する感受性にも大差がある。しかし、このような感受性の差異が生じる機構は未だわかっていない。これまでは、主としてDNAの二本鎖切断やDNA修復の異常と言った面が研究されてきた。最近になって、アポトーシス関連遺伝子の欠失や過剰発現などにより放射線感受性が変化することが明らかになっている¹⁹⁻²⁰。

放射線誘発アポトーシスの感受性に関しては、アポトーシス遺伝子とされる *p53* がん抑制遺伝子との関係について多くの研究が行われている。ノックアウトマウスの胸腺細胞に関する研究から、放射線やエトポシドなどのDNA損傷を起こす要因によるアポトーシスは *p53* タンパク質依存性であるのに対し、グルココルチコイド誘発の場合は非依存性であることが明らかにされた（図11）²¹。さらに、ノックアウトマウスの骨髄増血細胞、腸上皮細胞も *p53* 欠失あるいは変異により放射線抵抗性となることが報告されている。

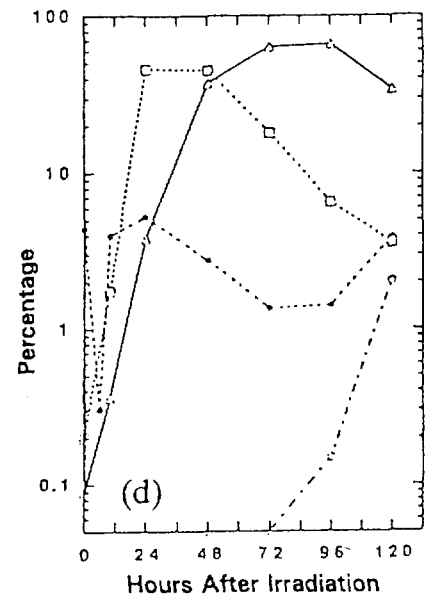


図10 L5178Yの増殖死型のアポトーシス
 L5178Yを10Gy、 γ 線照射後の、アポトーシス(△)、異常細胞(□)、細胞分裂(●)、生存率(○)の経時変化を調べた。
 (文献17、田内先生らによる)

このような結果から、p53は放射線誘発アポトーシスに決定的な役割を果たしていると考えられたが、最近、リンパ腫や活性化したリンパ球の放射線誘発アポトーシスはp53非依存性に起こることが報告された²²。したがって、p53と放射線感受性との関係、およびその機構は当初考えられたよりも複雑であり、今後の研究が必要である。

しかし、p53ノックアウトマウスでは、がん、とくにリンパ腫が多発することが報告されており、アポトーシスが、放射線のみならず正常でも発がん抑制機構として働いていることを示唆している。

bcl-2 遺伝子はアポトーシスを抑制し、多くのがん遺伝子と異なり、細胞増殖の促進ではなく、細胞死抑制によりがん化に働く。この遺伝子を胸腺で過剰発現させたトランスゲニックマウスの胸腺細胞は、正常に比較し放射線感受性が低下し、逆に、ノックアウトマウスの胸腺細胞はより放射線高感受性となるという。

生理的に胸腺皮質の細胞より髄質の細胞が放射線抵抗性であることは古くから知られている。*bcl-2*は髄質に発現し、皮質には発現していないという。このBcl-2の違いが、皮質、髄質の胸腺細胞の放射線感受性の一因であろう。

最近、アポトーシス発現の感受性と細胞周期が密接に関連していることもわかってきた。コロニー形成能で判定すると、放射線ではG2、MおよびG1からS移行期の感受性が高いことが明らかにされている。私たちは、前述の胸腺リンパ腫について放射線および紫外線誘発アポトーシスの細胞周期依存性に関して検討し、両者で全く異なることを明らかにしている。

7. 放射線誘発アポトーシス分子機構

放射線損傷発現は活性酸素などの有害ラジカルを介するものと考えられている。アポトーシスとラジカルとの関係では、ラジカル除去剤による胸腺細胞のアポトーシス抑制も報告されている。また、放射線以外の要因によるアポトーシス発現にも、活性酸素による酸化ストレスが介在していることが明らかになっている²³。

前述のBcl-2はミトコンドリア他の膜系に存在し、機構の詳細は不明であるが、この酸化ストレスによるアポトーシス抑制に働くこととされている²⁴。上述、Bcl-2の過剰発現によって放射線抵抗性になることから、がんでも、その過剰発現により放射線誘発アポトーシスが起こりにくくなっている可能性もある。これらの活性酸素などがシグナルとなって、PKCやチロシンキナーゼのシグナル伝達系を介してアポトーシス関連遺伝子の転写を促し、アポトーシス関連タンパク質の翻訳などを介してアポトーシスを誘発すると考えられている。私たちは、胸腺細胞のアポトーシスに伴う過酸化物の生成増加を検出している。

おわりに

胸腺細胞や小腸クリプト細胞の間期死研究から始まった放射線誘発アポトーシスに関する研究は、ここ

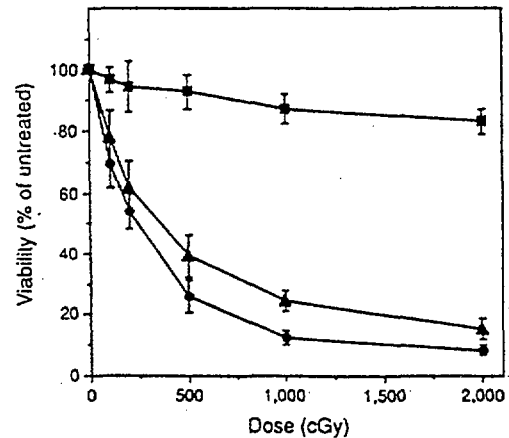


図11 マウス胸腺細胞の放射線感受性のp53ノックアウトでの低下
p53ノックアウトホモ(■)、ヘテロ(▲)、および正常(●)マウスの胸腺細胞を20Gyまで照射、20時間目に生存率を測定した。p53ノックアウトマウスの胸腺細胞は正常のマウスと比較してきわめて放射線抵抗性となった。(文献21、Loweらによる)

数年ようやく多くの細胞種の研究へと発展しつつある。しかし、がんを含む多様な細胞に関する研究はまだ緒についたばかりの段階にあり、リスク評価の具体的なデータを提供できる域には達していない。

放射線によりアポトーシスを起こしにくい細胞も多い。*p53* や *bcl-2* などのアポトーシス関連遺伝子が、放射線誘発アポトーシスの感受性と関連することもわかってきた。また、アポトーシスの本格的な研究が始まって間もない、今後新たな関連遺伝子の発見や、急速な細胞周期に関する知見の蓄積、あるいは各種要因の相互作用などの研究が進めば、放射線感受性決定の分子機構をアポトーシスに関連してかなり説明可能となるかも知れない。

高線量照射による放射線感受性細胞のアポトーシスは、急速障害発現の大きな要因となっているであろう。また、小腸クリプトや発生初期胚で見られるように、アポトーシスは放射線による DNA 損傷細胞を除去し、発がんや奇形抑制機構として、晩発障害のリスク低減に重要な役割を果たしていると考えられている。

また、がんの治療効果の判定、あるいはより効果的治療法の開発のためにも、アポトーシスという視点からの検討が必要と考えられる。

最近、放射線ホルミシスの発現にもアポトーシスが関与することが示唆されている²⁵。

放射線誘発アポトーシスの研究は、アポトーシス研究の展開に大きく寄与しており、逆に、それらの研究によってもたらされる知見により放射線の生物作用に関する全般的な理解が深まり、リスク評価の上にも寄与しうようになるのではないだろうか。

文 献

- 1) J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie and A. R. Currie: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit. J. Cancer* 26: 239-257, 1972.
- 2) 山田 武、大山ハルミ: アポトーシスの科学. 講談社ブルーバックス、1994.
- 3) 山田 武他: 特集、アポトーシスの科学. 日経サイエンス、23: 18-50, 1993.
- 4) 橋本嘉幸、山田 武編: アポトーシスの分子医学、羊土社、1995.
- 5) 大山ハルミ、山田 武: 放射線とアポトーシス、第Ⅲ章、5, 151-163, 橋本嘉幸、山田 武編: アポトーシスの分子医学、羊土社、1995.
- 6) T. Yamada, and H. Ohyama: Radiation-induced interphase death of rat thymocytes is internally programmed (apoptosis). *Int. J. Radiat. Biol.* 53: 65-75, 1988.
- 7) A. H. Wyllie and R. G. Morris: Hormone-induced cell death, Purification properties of thymocytes undergoing apoptosis after glucocorticoid treatment. *Am. J. Pathol.* 109: 78-87, 1982.
- 8) T. Yamada, and H. Ohyama: Separation of the dead cell fraction from X-irradiated rat thymocyte suspensions by density gradient centrifugation, *Int. J. Radiat. Biol.* 37, 342-351, 1980.
- 9) H. Ohyama, T. Yamada, and I. Watanabe: Cell volume reduction of rat thymocytes associated with interphase death. *Radiat. Res.* 85, 333-339, 1981.
- 10) H. Ohyama, T. Yamada A. Ohkawa and I. Watanabe: Radiation-induced formation of apoptotic bodies in rat thymus. *Radiat. Res.* 101: 123-130, 1985.
- 11) T. Nomura, M Kimura, T. Hongyo, H. Nakajima and T. Hatanaka: Programmed cell death in whole body and organ systems by low dose radiation. *J. Radiat. Res.*, 33: Supplement, 109-123, 1992.

- 12) T. Yamada, H. Ohyama Y. Kinjo and M. Watanabe: Evidence for the internucleosomal breakage of chromatin in rat thymocytes irradiated in vitro *Radiat. Res.*, 85: 544-553, 1981.
- 13) D. Shiokawa, H. Ohyama, T. Yamada K. Takahashi and S. Tanuma: Identification of an endonuclease responsible for apoptosis in rat thymocytes. *Eur. J. Biochem.* 226, 23-30, 1994.
- 14) S. C. Potten and A. Merritt: Characterization of radiation-induced apoptosis in the small intestine and its biological implications. *Int. J. Radiat.* 65: 71, 1994.
- 15) H. Ohyama, M. Muto and T. Yamada: Apoptosis in newly established radiosensitive mouse lymphoma cell lines. (in Low dose irradiation and biological defense mechanisms eds. T. Sugawara, L. A. Sagan, T. Aoyama) Elsevier Science Publishers. pp361-364, 1992.
- 16) I. R. Radford and T. K. Murphy: Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part III. Different signals can lead to apoptosis and may influence sensitivity to killing by DNA double-strand breakage. *Int. J. Radiat. Biol.*, 65 : 229-239, 1994.
- 17) H. Tauchi and S. Sawada: Analysis of mitotic cell death caused by radiation in mouse leukemia L5178Y cells: apoptosis is the ultimate form of cell death following mitotic failure. *Int. J. Radiat. Biol.*, 65: 449-455, 1994.
- 18) D. E. Fisher: Apoptosis in cancer therapy: crossing the threshold. *Cell*, 78: 539-542, 1994.
- 19) 山田 武、大山ハルミ: 放射線とアポトーシス、癌と化学療法、21: 603-607, 1994.
- 20) 大山ハルミ、山田 武: 放射線感受性とアポトーシス、最新医学、71: 1145-1151, 1994.
- 21) S. W. Lowe, E. M. Schmidt, S.W. Smith, B. A. Osborne and T. Jacks: p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 362: 847-849, 1993.
- 22) A. Strasser A. W. Harris, T. Jacks and S. Cory: DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibited by Bcl-2. *Cell*, 79: 329-339, 1994.
- 23) T. M. Buttke and P. A. Sandstrom: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol. Today*, 15: 7-9, 1994.
- 24) D. M. Hockenbery, Z. N. Oltva, X-M. Yin, C. L. Milliman and S. J. Korsmeyer: Bcl-2. Functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. *Cell*, 75: 241-, 1993.
- 25) S. Kondo: Health effects of low-level radiation, Kinki Univ. Press, Osaka, 1993.