

番号	影響 005
大項目	発がん
中項目	修飾因子
小項目	ホルモン
タイトル	放射線によるマウス骨髄性白血病の発症 Radiation-induced myeloid leukemia in mice
キーワード	放射線誘発白血病、線量反応関係、修飾要因、副腎皮質ホルモン、炎症反応

概要

雄 C3H/He マウスを用い、放射線による白血病の発症に関する実験的研究を行った。この系統での自然発生白血病は、骨髄性白血病及び非胸腺型リンパ腫は、ほぼ 1%程度で、胸腺リンパ腫は全く発生せず、細網肉腫は、CV で 8%、SPF で 14%であった。このマウスに 0.47、1.42、2.84、4.73 Gy の放射線照射を行った。この結果、骨髄性白血病の発生は 0.47 Gy で有意に増加し、2.84 Gy をピークとする線量効果関係が見られた。放射線誘発骨髄性白血病発症に対し、プレドニゾン（副腎皮質ホルモン）は促進的に作用し、2.84 Gy 照射後のプレドニゾン処置で発症率は 1.5 倍に増加した。また、照射 1 時間前または照射 24 時間後にセルロース・アセテート膜をマウスの腹腔内に挿入して無菌的炎症反応を誘発しても骨髄性白血病発症に促進的に作用した。

詳細

雄 C3H/He マウスの自然発生白血病について病理学的に解析したところ、骨髄性白血病及び非胸腺型リンパ腫の自然発生率は、ほぼ 1%程度で、胸腺リンパ腫は全く発生せず、細網肉腫*は、CV で 8%、SPF で 14%であった。このマウスに放射線の全身照射を行うと骨髄性白血病が発症することが判ったので、このマウスを用い骨髄性白血病の発生に関する研究を行った。（*現在では、その多くは悪性リンパ腫と考えられている）

8~10 週齢の雄 C3H/He マウスに 0.47、1.42、2.84、4.73 Gy の放射線全身照射を行った。照射直後にプレドニゾン 1 mg またはコルチコステロン 1 mg を皮下投与し、生涯観察した。また、炎症反応が骨髄性白血病の発症に影響するか検討する目的で、雌雄の C3H/He マウスを用い、2.84 Gy 照射の 1 週間前または照射直後にセルロース・アセテート膜（CA 膜）を腹腔内に挿入した。発生した造血系腫瘍は、1) 骨髄性白血病（赤白血病、巨核芽球性白血病を含む）、2) 胸腺リンパ腫、3) 非胸腺型リンパ腫、4) 細網肉腫 A 型に分類した。

放射線誘発骨髄性白血病の線量反応関係（表 1、図 1）

雄 C3H/He マウスの全身照射により骨髄性白血病の発症率は有意に増加し、2.84 Gy をピークとした線量効果関係を示した。他の型の造血系腫瘍の発症率は低く、放射線の線量依存性も見られなかった。

副腎皮質ホルモンの影響（表 1、図 1）

照射直後にプレドニゾンを投与したところ 0.47、1.42、2.84 Gy 照射マウスでは有意に白血病発症率が増加した。しかし、4.73 Gy 照射マウスでは発症率の増加は認めら

れなかった。また、プレドニゾン投与のみでは白血病を発症させることはなかった。また、プレドニゾンの影響が照射前後のどの時期に強いかわかる目的で、照射 1 時間前、あるいは照射 24 時間後にプレドニゾンを投与したが、いずれも照射直後に投与した群と統計学的に有意差は見られなかった。照射後の生存率を検討したところ、1.42 Gy 以上の照射では非照射群と比べた有意な寿命の短縮（生存曲線の左方移動）が認められた。また、プレドニゾン処置マウスでは、2.84 Gy 照射後プレドニゾン投与群でのみ照射群との間に有意の寿命短縮が見られた。

コルチコステロンにも同様の作用があるかを調べるため、2.84 Gy 照射直後にコルチコステロンを投与したが、発症率は 2.84 Gy 照射のみの群と差がなかった。これは医薬品であるプレドニゾンに比べ、コルチコステロンの効果の持続時間が長いことが原因していると考えられる。また被ばく事故時の火傷や外傷等の治療にステロイド剤を使用する場合は、線量によって白血病発症リスク上昇の可能性を示している。

炎症反応の影響について（表2）

マウスの腹腔内への CA 膜挿入により、膜表面はマクロファージや線維芽細胞などの炎症性細胞が覆われる。CA 膜挿入のみでは骨髄性白血病は発症しない。また、照射 1 週間前の CA 膜挿入群では 2.84 Gy 照射のみの群と発症率に差は無かったが、照射直後 CA 膜挿入群では発症率は 36%で、2.84 Gy 照射のみの群の 24%に比べて有意に増加した。また、雌マウスでも照射直後 CA 膜挿入群では発症率は 26%で、2.84 Gy 照射のみの群の 12%に比べて有意に増加した。これらは、炎症反応が骨髄性白血病の発症に促進的に作用することを示したものである。

図表

表1. C3H/He マウスの放射線照射後の骨髄性白血病の発症率

実験群	実験匹数	骨髄性白血病のタイプ別発症匹数						合計	骨髄性白血病発症率 (%, ±標準誤差)	補正発症率
		骨髄芽球性	顆粒球性	顆粒球・単球性	単球性	赤白血病	巨核芽球性			
対照群	110	0	0	0	0	1	0	1	0.9±0.9	1.63±1.61
プレドニゾン	100	0	0	1	0	0	0	1	1.0±1.0	1.83±1.82
コルチコステロン	110	0	0	1	0	0	0	1	0.9±0.9	1.59±1.57
0.47Gy	133	0	0	3	1	0	0	4	3.0±1.5	5.73±2.88
0.47Gy+プレドニゾン	100	0	0	8	0	0	0	8	8.0±2.7(1)	15.93±5.39
1.42Gy	110	1	2	14	5	0	0	22	20.0±3.8(2)	39.57±7.60
1.42Gy+プレドニゾン	108	1	1	22	4	1	1	30	27.8±4.3(2)	55.98±8.85
2.84Gy	109	3	5	17	0	1	0	26	23.9±4.1(2)	51.35±9.95
2.84Gy+プレドニゾン	109	2	14	20	4	2	0	42	38.5±4.7(2,3)	89.93±11.33
2.84Gy+コルチコステロン	107	1	1	19	5	0	0	26	24.3±4.1(2)	51.09±8.78
4.73Gy	110	2	2	8	1	2	0	15	13.6±3.3(2)	30.01±7.36
4.73Gy+プレドニゾン	105	1	0	9	1	1	0	12	11.4±3.1(2)	25.40±6.97

(1) : χ^2 検定により、対照群と照射群間で骨髄性白血病発症率が有意に ($p < 0.05$) 異なる
 (2) : χ^2 検定により、対照群と照射群間で、骨髄性白血病発症率が有意に ($p < 0.01$) 異なる
 (3) : χ^2 検定により、照射群と照射+プレドニゾン処理群間で、骨髄性白血病発症率が有意に ($p < 0.01$) 異なる

(Seki et al: Radiation Res.127 (1991) より)

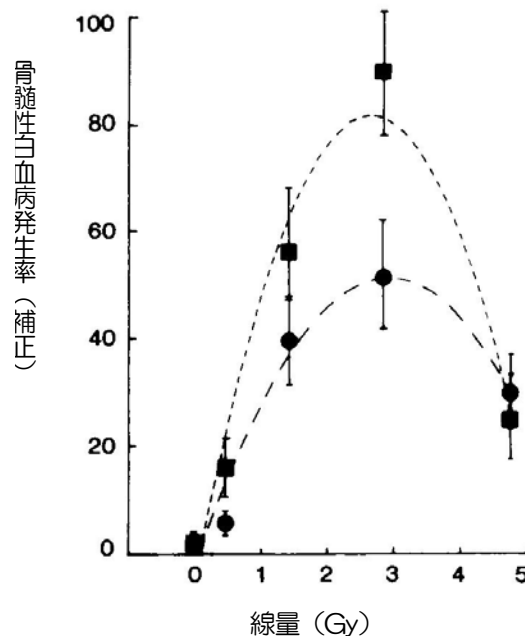


図1. 放射線誘発骨髄性白血病の発生率(%)と線量反応関係。黒丸は照射群、黒四角は照射直後にプレドニゾンを投与した群である。縦線は標準誤差 (SE) を示す

(Seki et al: Radiation Res.127 (1991) より)

表2. 2.84 Gy 照射あるいは2.84 Gy 照射＋セルロース・アセテート膜腹腔内挿入による骨髄性白血病の発症率

実験群	実験匹数	白血病発症匹数	骨髄性白血病粗発症率 (%, ±標準誤差)	平均生存日数 (±標準誤差)
雄				
対照群	110	1	0.9±0.9	657.8±12.8
セルロース・アセテート膜	49	0	0	690.5±18.9
2.84Gy	109	26 ^{ac}	23.9±4.1	565.4±14.5 ^f
セルロース・アセテート膜＋2.84Gy	49	11 ^a	22.4±6.0	526.5±27.5 ^f
2.84Gy＋セルロース・アセテート膜	104	38 ^{ac}	36.5±4.7	528.7±12.9 ^f
雌				
対照群	49	2	4.1±2.8	672.9±23.3
セルロース・アセテート膜	49	2	4.1±2.8	638.9±22.8
2.84Gy	50	6 ^d	12.0±4.6	504.4±18.0 ^f
セルロース・アセテート膜＋2.84Gy	50	8 ^b	16.0±5.2	451.4±18.0 ^f
2.84Gy＋セルロース・アセテート膜	50	13 ^{ad}	26.0±6.2	484.0±22.1 ^f

a, b: χ^2 検定により、対照群と2照射群間で有意に($p<0.01$, a: $p<0.05$, b) 骨髄性白血病発症率が異なる

c, d: χ^2 検定により、2.84Gy群と2.84Gy＋セルロース・アセテート膜群で、有意に($p<0.05$, c: $p<0.1$, d) 骨髄性白血病発症率が異なる

f: ウィルコクソン検定により、対照群と照射群間で、生存曲線が有意に($p<0.001$, f)異なる

(Yoshida et al: Leuk.Res.17 (1993) より)

文献

1. 関 正利、吉田和子、西村まゆみ、野島久美恵：造血の“場”の機能と副腎皮質ホルモンが放射線誘発骨髄性白血病の発症に及ぼす影響に関する研究。「低レベル放射線の人体に及ぼす危険度の推定に関する調査研究」最終報告書、pp.44-50、1983.
2. 吉田和子、西村まゆみ、根本久美恵、関 正利：放射線誘発骨髄性白血病の病理学的研究。「放射線の確率的影響とそのリスク評価に関する総合的調査研究」最終報告書、pp.32-40、1989.
3. Seki M, Yoshida K, Nishimura M, Nemoto K: Radiation-induced myeloid leukemia in C3H/He mice and the effect of prednisolone acetate on leukemogenesis. Radiat Res.127, 146-149, 1991.
4. Yoshida K, Nemoto K, Nishimura M, Seki M: Exacerbating factors of radiation-induced myeloid leukemogenesis. Leuk Res. 17, 437-440, 1993.