

番号	影響 012
大項目	免疫抑制
中項目	直接的影響
小項目	リンパ球
タイトル	免疫系に及ぼす放射線の直接的および長期的影響 Immediate and long-term effects of radiation on immune system
キーワード	T 細胞、B 細胞、放射線感受性、抗体産生応答、キラーT 細胞応答、NK 細胞活性、マイトゲンに対する増殖応答、系統差
概要	
<p>がんの発生率に影響を与える宿主因子の一つとして免疫系の関与が示唆され、バーネットにより免疫監視が提唱された。多くの研究者はがんに対する免疫監視の主役は T 細胞だと考えていた。</p> <p>本研究ではマウスを使い、(1) T、B 細胞の放射線感受性、(2) ヒツジ赤血球に対する抗体産生と T 細胞による同種細胞に対するキラーT 細胞誘導の放射線感受性、(3) ヒツジ赤血球に対する抗体産生および同種抗原に対するキラーT 細胞誘導能、およびマイトゲンに対する T 細胞の増殖応答を指標とした放射線の長期的影響を調べた。この結果、(1) T 細胞も B 細胞も放射線感受性で、それらの 37% 生存線量は約 2 Gy であったが、T 細胞には約 8% の放射線抵抗性の亜集団があった。(2) 抗体産生もキラーT 細胞の誘導能も放射線感受性で、線量依存的に低下したが、マウスの系統により相違があり、DNA 損傷からの回復能力の差によると考えられた。(3) 放射線の影響を長期的に調べた結果では、獲得性免疫機能は照射後、線量依存的に低下したが、徐々に回復し、3 ヶ月後までにはほぼ対照群のレベルまで回復し、それ以後は対照群とほぼ同様の経過で減衰した。放射線による免疫系の加齢促進の証拠は得られなかった。</p>	
詳細	
<p>がんの発生率に影響を与える宿主因子の一つとして免疫系の関与が示唆されている。この問題が注目されるようになったのは 1970 年にバーネットが「免疫監視」と題する著書を発表してからのことである。当時は、免疫系の主役は T 細胞と B 細胞で、特に T 細胞にはヘルパーT 細胞として B 細胞による抗体産生を助ける亜群とキラーT 細胞としてがん細胞や同種移植に対する拒絶反応の役割を果たす亜群とがあり、さらに後者の亜群の中にサプレッサーT 細胞として、ヘルパーT 細胞やキラーT 細胞の働きを抑えることにより、抗体産生やがん細胞を攻撃する機能を抑制し、生体の免疫応答を調節する役割を果たす細胞群があると考えられていた。一方では、T 細胞や B 細胞とは別のメカニズムによってがん細胞を認識し、直接にがん細胞を攻撃するナチュラルキラー (NK) 細胞が注目されるようになってきてはいたが、多くの研究者はがんに対する免疫監視の主役は T 細胞だと考えていた。</p> <p>そこで、本研究ではマウスを使って、まず (1) T 細胞と B 細胞の放射線感受性を調べ、次に (2) ヒツジ赤血球に対する抗体産生 (抗体を産生するのは B 細胞であるが、B 細胞</p>	

が抗体産生細胞に機能分化するためにはヘルパーT細胞を必要とする)とT細胞による同種細胞に対するキラー活性の誘導(キラーT細胞)の放射線感受性を調べ、続いて(3)ヒツジ赤血球に対する抗体産生および同種抗原に対するキラーT細胞誘導能、およびフィトヘマグルチニン(PHA)やコンカナバリンA(ConA)等のマイトゲンに対するT細胞の増殖応答(T細胞の全般的な活性を調べるための指標として広く使われる)を指標として、免疫系に及ぼす放射線の影響を放射線照射直後から個体の約50%が死亡する頃まで追跡した。

これらの研究の結果を要約すると下記のようなになる。

- (1) T細胞もB細胞も放射線感受性で、照射後3日後までに速やかに数を減じ、それらの細胞の D_{01} (37%生存線量)は約2 Gyであったが、T細胞には約8%の放射線抵抗性の亜集団があった。
- (2) ヒツジ赤血球に対する抗体産生も、同種抗原に対するキラーT細胞の誘導能も放射線感受性で(抗体産生の D_{01} は約0.5~0.6 Gy)、それらの活性は線量依存的に低下したが、マウスの系統によって感受性には差があった。すなわち、免疫機能の放射線感受性は各個体のもつ遺伝的背景によって異なった。この違いは D_q (準しきい線量)の差として示された(図1)。すなわちDNA損傷からの回復能力の遺伝的な差によるものと考えられた。
- (3) 免疫系への放射線の影響をPHAに対する増殖応答、抗体産生、キラーT細胞誘導を指標として長期的に調べた結果では、獲得性免疫機能は照射後線量依存的に低下したが、時間の経過とともに回復し、3ヶ月後までにはほぼ対照群に近いレベルまで回復し、それ以後は時間の経過とともに対照群とほぼ同じ速度で減衰することがわかった(図2)。放射線照射による免疫系の加齢促進の証拠は得られなかった。

なお、本研究が終了したあとで、免疫学の領域では新しい研究分野が開かれ、T細胞、B細胞には依存しない自然(生得)免疫系の研究が大きく発展し、マクロファージや好中球による慢性的な炎症反応の進行ががんの発生に重要な役割を果たしていると考えられるようになった。さらに、免疫監視説については、その役割を担っているのは主として自然免疫系のNK細胞で、しかも、免疫系の細胞ががん細胞を排除しても、生き残ったがん細胞のクローンから、抗原性の異なる新しいがん細胞クローンが発生して、免疫監視の目をくぐり抜け、この過程を繰り返すことによって、免疫監視は結果的にはがんを抑制するというよりはがん細胞の抗原性を新しく選ぶ役割を果たしているという意味で「免疫編集」という用語が用いられるようになっている。

[解説：免疫系を司る細胞]

免疫系は自然免疫(生得免疫、先天性免疫)系と獲得性免疫系より構成されている。前者は主としてマクロファージや好中球等の骨髄系細胞とNK細胞やNKT細胞(NK細胞とT細胞の特徴の一部を共有する細胞)の様なリンパ系細胞より構成されており、それらが認識する分子マーカーはT細胞、B細胞が認識する抗原とは性質が異なる。自然免疫系

の細胞は、病原体あるいはがん細胞を認識すると直ちにそれらの標的細胞に対して攻撃あるいは反応するが、後者に属するT細胞、B細胞による免疫応答は、それらの細胞がマクロファージや抗原提示細胞を介した抗原刺激により増殖分化してその機能を発現するもので、抗原刺激によって獲得されるという意味で抗原特異的であり、後天的に獲得される免疫（獲得性免疫）ということになる。

図表

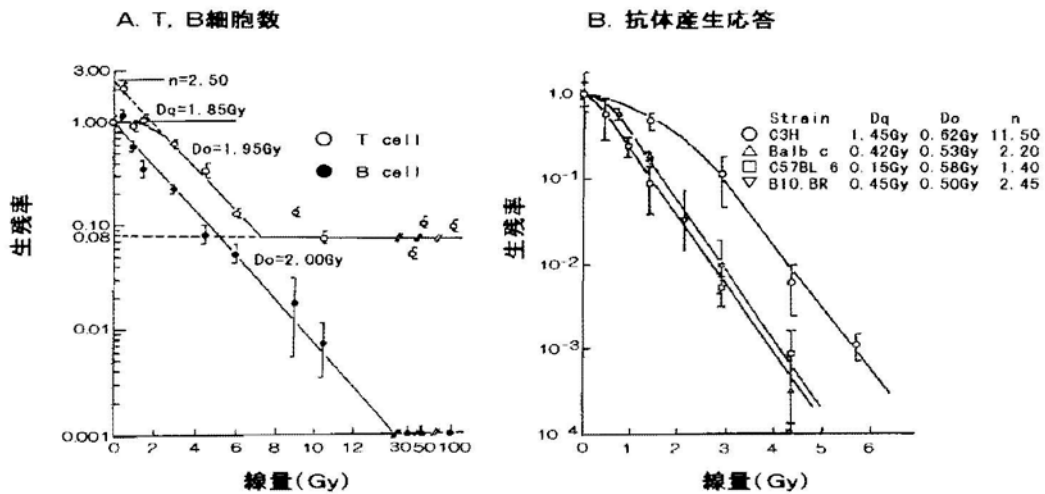


図1 免疫系に対する放射線の影響：線量反応

(佐渡: 放射線科学 43 (2000) より)

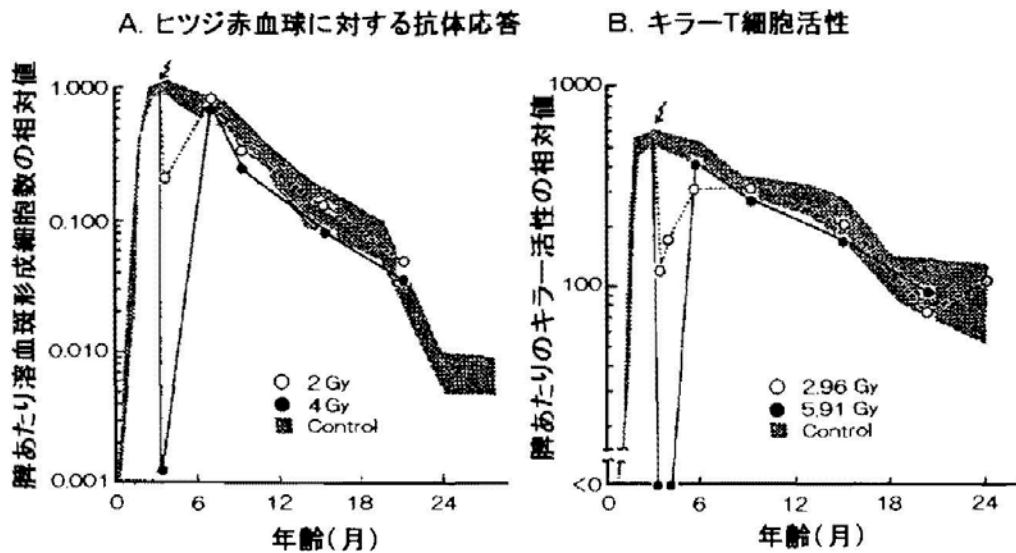


図2 放射線照射後におけるマウスの免疫応答能力の経時的変動

(佐渡: 放射線科学 43 (2000) より)

文献

1. Kataoka Y, Sado T. The radiosensitivity of T and B lymphocytes in mice. *Immunology*, 29, 121-130, 1975
2. Sado T, Kobayashi S, Kamisaku H, Kurokawa H, Kataoka Y. Immunological competence of ageing mice exposed to X- or gamma-rays during young adulthood. *Late Biological Effects of Ionizing Radiation*, Vol. II, 115-125, IAEA, 1978
3. Sado T. Late effects of radiation on immune system: A review. In, Okada S. et al. (eds), *Radiation Research, Proceedings of the 6th International Congress of Radiation Research*, May 13-19, 1979, Tokyo, 1979
4. Sado T, Kamisaku H, Kubo E. Strain difference in radiosensitivity of immunocompetent cells and its influence on the residual host-versus-graft reaction in lethally irradiated mice grafted with semiallogeneic bone marrow. *J Immunol* 134, 704-710, 134, 1985
5. Sado T, Kamisaku H, Ikarashi Y, E Kubo. Immediate and long-term effects of radiation on immune system of specific-pathogen-free mice. *Int J Radiat Biol* 53, 177-187, 1988
6. 佐渡敏彦、神作仁子、免疫系に及ぼす放射線の影響—放射線発がんにおける免疫系の役割を考える—。放射線科学 28 (12), 277-283, 1985
7. 佐渡敏彦、放射線と免疫、老化、がん (IV)、3. 放射線と免疫 (続)、放射線科学 43 (5), 143-148, 2000
8. 佐渡敏彦、放射線と免疫、老化、がん (V)、4. がんと免疫と放射線、放射線科学 43 (6), 176-185, 2000
9. 佐渡敏彦、放射線と免疫、老化、がん (VI)、4. がんと免疫と放射線 (続)、放射線科学 43 (7), 212-221, 2000
10. Sado T. Radiation immunology, stress-induced immunosuppression and cancer. pp. 227-337. In, Takeichi N, Satow Y, RH Masterson (ed.), *The Chernobyl accident: Thyroid Abnormalities in Children, Congenital Abnormalities, and Other Radiation Related Information - The First Ten Years-*. Nakamoto Sogo Printing Co., Hiroshima, 1996