

番号	影響 013
大項目	免疫抑制
中項目	間接的影響
小項目	発がん
タイトル	放射線による免疫抑制とフレンド白血病ウイルス感染による腫瘍発生率の線量反応の解析 Dose-effect relationship between radiation-induced immunosuppression and Friend Leukemia Virus (FLV)-induced leukemogenesis
キーワード	放射線による免疫抑制、腫瘍ウイルス、フレンド白血病、線量反応
概要	
<p>亜致死線量の放射線被ばくにより獲得性免疫機能が低下し、がんウイルスに感染すると、発がんのリスクが高まる可能性が考えられる。</p> <p>この問題を実験的に検証するために、フレンド白血病ウイルスに抵抗性を示すB6C3F<sub>1</sub>マウスに 1.0, 2.0, 3.0, 4.5, または 6.0 GyのX線を全身照射し、照射 24 時間後に、(A) 照射マウスおよび非照射対照群のマウスの脾細胞の全T細胞ヘルパー/調節性T細胞、キラーT細胞およびB細胞の脾細胞中の割合 (%) と総数を算出し、それぞれの細胞の生残率について線量反応を調べた。(B) それぞれの照射群および非照射群のマウスの腹腔内にヒツジ赤血球 (SRBC) を注射し、4日後の脾臓に含まれる抗体産生細胞 (溶血斑形成細胞) 数を調べた。(C) 各線量照射群のマウス (各群 12 匹) にフレンド白血病ウイルスを腹腔内に接種し、その後2ヶ月の間に白血病で死亡した個体の割合 (%) を調べた。</p> <p>この実験の結果から、この系統のマウスでは放射線照射により T 細胞や B 細胞の数が対照群の 50%以下に低下し、抗体産生機能が正常値の 25%レベルまで低下しても、ウイルス感染に対する免疫活性を十分に保持していることが示された。</p>	
詳細	
<p>生体が亜致死線量の放射線を被ばくすると線量に依存した獲得性免疫機能の低下が起こる。したがって、放射線被ばく後の免疫機能低下期にある生体が発がんウイルスに感染するような事態が発生すると、生体はそれらのウイルスを免疫的に排除できないために、結果的にそれらのウイルスによる発がんのリスクが高まる可能性が考えられる。Herald Zur Hausen (Lancet Aug 30, 489, 1986) によると、ウイルスによるヒトのがん発生率は世界中で女性のがんの約 20% (主としてパピローマウイルスによる子宮頸がん)、男性のがんの約 10% (主として肝炎ウイルスによる肝がん) になるという。これはウイルスが関与する発がんリスクに及ぼす放射線の影響を考える上でかなり重要である。</p> <p>そこで、この問題を実験的に検証する試みとして、フレンド白血病ウイルスに抵抗性を示すB6C3F<sub>1</sub> [(C57BL/6J ♀ × C3H/HeNrs ♂)F<sub>1</sub>] 雄マウスに 1.0, 2.0, 3.0, 4.5, または 6.0 GyのX線を全身照射し、免疫抑制がもっとも顕著に現れる照射 24 時間後に、次の3項目について調べた。(A) 照射マウスおよび非照射対照群のマウスの脾細胞について、CD3+ (全T細胞)、CD4+ (ヘルパー/調節性T細胞)、CD8+ (キラーT細胞) およ</p>	

びsIgM+ (B細胞) それぞれの細胞表面マーカーについてFACS 解析により、各細胞表面マーカー陽性細胞の割合を調べ、それらの細胞の脾細胞中における割合 (%) と総数を算出し、それぞれの細胞の生残率に関する線量反応を得た。(B) それぞれの照射群および非照射群のマウスの腹腔内にヒツジ赤血球 (SRBC) を注射し、その4日後の脾臓に含まれる抗体産生細胞 (溶血斑形成細胞) 数を調べ、非照射対照群の値を 1.0 として相対的な値を求め、線量反応を得た。(C) 各線量照射群のマウス (各群 12 匹) にフレンド白血病ウイルスを腹腔内に接種し、その後2ヶ月の間に白血病で死亡した個体の割合 (%) を調べた。

この実験の結果を図 1 A, Bに示した。図 1Aに示したように、生き残り細胞数は、照射線量に依存してヘルパーT細胞 (CD4+)、全T細胞 (CD3+)、キラーT細胞 (CD8+)、B細胞 (sIgM+) の順に減少したが、それらすべてのクラスの細胞数が非照射対照群の50%以下に低下した 2.0 Gy照射群でもフレンド白血病ウイルスによる白血病の発症は認められず、3.0 Gy以上の照射によってはじめて白血病を発症することがわかった。同様に、図 1Bに示したように、ヒツジ赤血球に対する抗体産生が 2.0 Gy照射で対照群の約 25%に低下しても、なおフレンド白血病ウイルスによる白血病の発生を抑えるだけの免疫活性が残っていた。これらの結果は、放射線照射によってT細胞やB細胞の数が対照群 (正常値) の 50%以下に低下し、抗体産生機能が正常値の 25%レベルまで低下しても、B6C3F<sub>1</sub> マウスはまだウイルス感染に対して抵抗するだけの免疫活性を十分に保持していることを示している。

さらに、次の実験では、上記の実験でフレンド白血病ウイルスに対する抵抗性が十分に抑えられる 4.5 Gy を照射し、その一群のマウスについては24 時間後および 1, 2, 3, 4, 8, 12 週後に、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能を調べるとともに、他の一群のマウスにはフレンド白血病ウイルスを接種して、2ヶ月間の白血病の発症率を調べた。この実験の結果を図 2 に示した。この図から、照射終了後 2 週間目から 3 週間目にかけてウイルス感染に対する抵抗性は急速に回復し、抗体産生能が非照射対照群の約 25%まで回復した 4 週目には、すでに非照射対照群と同じレベルのウイルス抵抗性を回復していることがわかる。この結果は図 1B の 2 Gy 照射後 24 時間目の抗体産生能に関する結果と驚くほどよく一致し、抗体産生機能は非照射対照群の 25%レベルまで低下しても、機能的にはウイルス感染に対して十分に抵抗できることを示している。

なお、図中の黒く塗りつぶした棒線は通常フレンド白血病の感染実験に用いられている標準量を接種した場合、白抜きの棒線はその 10分の 1 量を接種した場合の結果である。この結果から、ウイルス感染のレベルが低ければ、さらに感染に対する抵抗性は高くなることもわかる。

[解説：フレンド白血病ウイルス]

フレンド白血病ウイルスというのはC.フレンド (1956) によって発見されたマウスの白血病ウイルスで主に赤血球の前駆細胞である赤芽球がその標的となり、このウイルスの

感染により赤芽球系の白血病を発症する。マウスの系統によりこのウイルスに対する感受性に大きな差があり、C57BL/6系マウスは抵抗性、C3H/He系やDBA/2系マウスは感受性で、C57BL/6系とC3H/He系マウスのF<sub>1</sub>（交配第1代）は抵抗性であるが、放射線照射により感受性になる。

図表

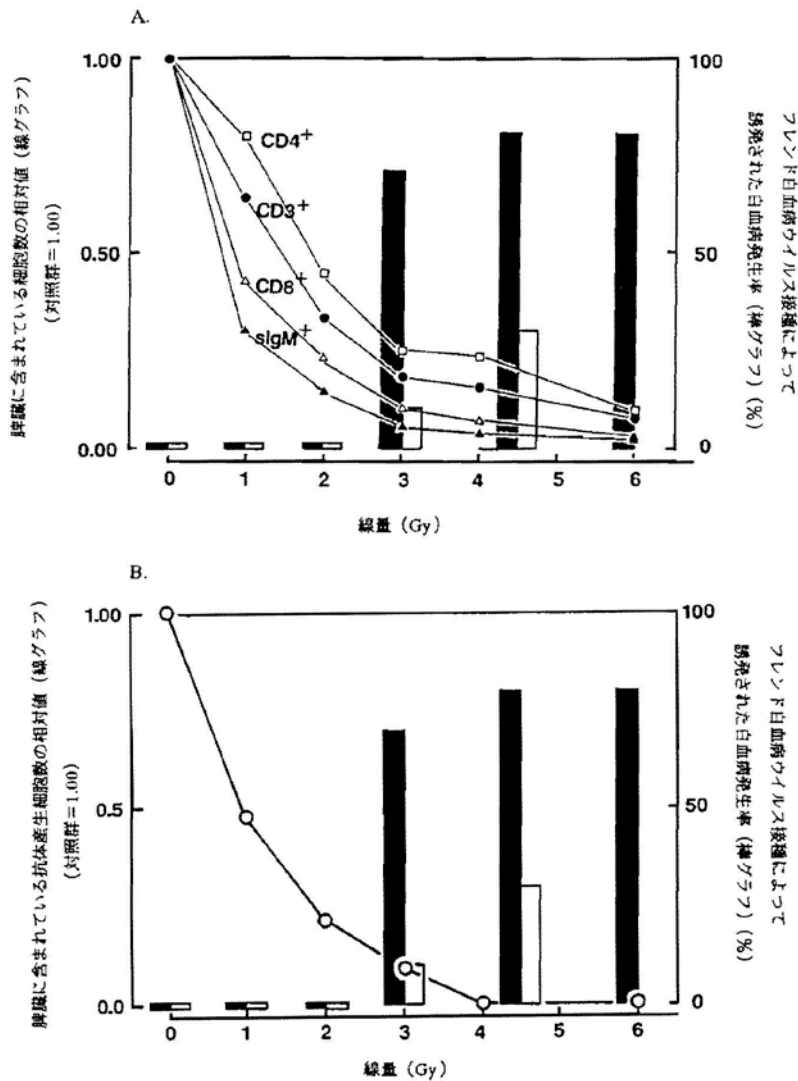


図 1

放射線による免疫抑制とフレンド白血病ウイルス接種による白血病の発生頻度との関係。10週齢のB6 C3F<sub>1</sub>雄マウスに種々の線量のX線を照射後24時間目に、(A)脾細胞中に含まれていた全T細胞(CD3<sup>+</sup>)、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞およびB細胞(sIgM<sup>+</sup>)の数を非照射(対照)群の値を1.0として相対的な値で表すか、あるいは(B)ヒツジ赤血球を腹腔内に注射後4日目の脾臓に含まれていた抗体産生細胞(溶血斑形成細胞)数を非照射(対照)群の値を1.0として相対的な値で表した。棒グラフはX線照射後24時間目に他の一群のマウスにフレンド白血病ウイルスを腹腔内接種後2ヵ月以内に白血病で死亡した個体の割合(%)を示す。黒の棒グラフは感受性のマウスの50%に白血病を発生させる量の1000倍量のウイルスを接種した場合、白い棒グラフはその10分の1量のウイルスを接種した場合の白血病発生率。(佐渡・神作、未発表)

(佐渡：放射線科学 43 (2000) より)

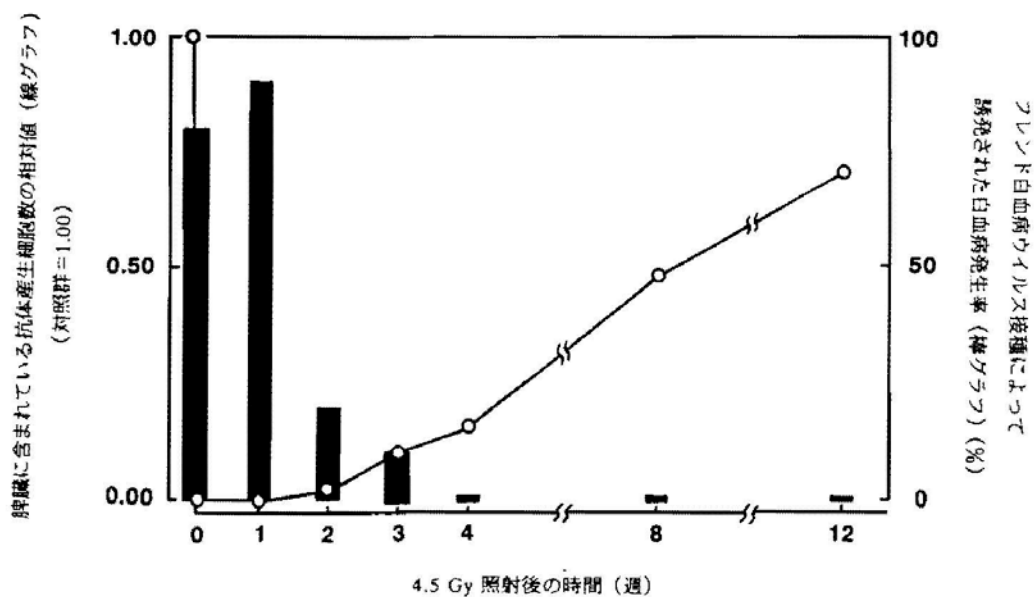


図2 放射線による免疫抑制からの回復とフレンド白血病ウイルス接種による白血病の発生頻度との関係。10週齢のB6C3F<sub>1</sub>雄マウスに4.5GyのX線を照射後経時的に、ヒジジ赤血球を腹腔内に注射後4日目の脾臓に含まれていた抗体産生細胞(溶血斑形成細胞)数を非照射(対照)群の値を1.0として相対的な値で表した。棒グラフは同じ線量のX線を照射された他の一群のマウスについて、同じ時間経過で、フレンド白血病ウイルスを腹腔内接種後2ヵ月以内に白血病で死亡した個体の割合(%)を示す。(佐渡・神作, 未発表)

(佐渡：放射線科学43(2000)より)

## 文献

1. 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
2. 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