

氏 名（本籍）	いし 井 敬 一 郎
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 2803 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 9 月 13 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 51 年 3 月 31 日 東海大学工学部原子力工学科卒業
学 位 論 文 題 目	免疫脾細胞における低線量 X 線照射の影響に関する動物モデルによる研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 坂 本 澄 彦	教授 糸 山 泰 人
	教授 小 野 哲 也	

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

免疫細胞は放射線感受性が高く、放射線によって容易に傷害される。一方で、低線量放射線が免疫機能の亢進を誘導する可能性が指摘されている。そこで低線量照射による免疫機能の亢進を実証するために、低線量 X 線を動物に全身照射し、ラット脾細胞のマイトジェン誘導幼若化反応と LTB₄ 産生の変化を検討するとともに、マウス脾細胞の幼若化反応と IL-1 産生の変化を検討した。さらに、担ガンマウス脾細胞の IL-6 と TNF- α の産生変化を検討し、これらの実験より免疫脾細胞に対する低線量放射線照射の影響の解明を図った。

【方 法】

(1) ラット脾細胞の幼若化反応と LTB₄ 産生におよぼす影響

F344/NSIc ラットに各種線量の X 線を全身照射した後脾細胞の浮遊液を調製し、上清中の LTB₄ を RIA 法により測定した。細胞は、Con A, PHA または LPS の存在下で培養した後、幼若化反応を ³H-チミジンの取り込み量で測定した。

(2) マウス脾細胞の幼若化反応と IL-1 産生におよぼす影響

BALB/c マウスに 2.5 または 5cGy の X 線を全身照射し、ラットの場合と同様にして、脾細胞の Con A 応答、PHA 応答および LPS 応答を測定した。また、照射および空照射マウスの血漿を培地に添加して、非照射マウス脾細胞の Con A 応答の変化を調べた。さらに、Thymocyte proliferation assay 法によって、脾細胞の IL-1 産生を測定した。

(3) 担ガンマウス脾細胞の IL-6 と TNF- α 産生におよぼす影響

担ガンの WHT/Ht マウスに OK432 の腹腔内投与、15cGy の X 線照射、または OK432 投与と 15cGy 照射の併用の各処置を行った後、脾細胞を Con A 存在下で培養して上清を得た。上清中の IL-6 と TNF- α を、ELISA 法により測定した。

【結 果】

(1) ラット脾細胞の幼若化反応と LTB₄ 産生におよぼす影響

脾細胞の Con A 応答は、50cGy 以上の照射によって対照射より低下したが、5cGy 照射では対照射群の 1.8 倍に亢進した。この亢進は、照射 4 時間後前後に一過性に見られ、PHA 応答と LPS 応答の亢進も同様であった。脾細胞の LTB₄ 産生は、5cGy 照射によって対照射群の 1.4 倍に増加した。

(2) マウス脾細胞の幼若化反応と IL-1 産生におよぼす影響

脾細胞の Con A 応答と PHA 応答は、2.5cGy および 5cGy 照射によって対照射より亢進した。Con A 応答の亢進は、4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高濃度域で著しく、至適濃度も 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ へ移行した。非照射マウス脾細胞の Con A 応答は、空照射マウスの血漿を 0.025~0.1% 添加すると亢進した。この亢進は、2.5cGy 照射マウスの血漿を添加すると、0.005~0.25% の添加量で一層増大し、空照射マウスの血漿を添加するよりも著しかった。脾細胞の Intracellular IL-1 の生物活性は、2.5cGy 照射によって亢進した。

(3) 担ガンマウス脾細胞の IL-6 と TNF- α 産生におよぼす影響

担ガンマウスに OK432 の腹腔内投与、15cGy の X 線照射、または OK432 投与と 15cGy 照射の併用の各処置を行うと、その 2 日後に脾細胞の IL-6 産生と TNF- α 産生は、いずれの処置の場合にも無処置のときより亢進した。併用処置による IL-6 と TNF- α の産生亢進は、処置の 1 日後に高まり、2 日後をピークとして 1 週間程度持続した。また、担ガンマウス脾細胞の IL-6 産生は、15cGy 照射および併用処置の場合に、健常マウスのそれより亢進した。TNF- α の産生は、OK432 投与および併用処置の場合に、健常マウスのそれより亢進した。しかし無処置群では、IL-6 と TNF- α の産生は、健常マウス脾細胞の方が多かった。

【考 察】

今回得た知見は、ラットおよびマウスの脾細胞が、数 cGy 程度の低線量 X 線に感受性を有しており、低線量照射によって幼若化反応、ならびに IL-1、IL-6 および TNF- α などのサイトカイン産生が高められたことを示している。これは、低線量照射が脾細胞における免疫機能の亢進を誘導したことを意味している。しかし、その効果をもたらす線量は、動物の種あるいは系統に依存して狭い領域に限られていた。低線量 X 線が脾細胞に機能亢進を誘導した原因の一つには、LTB₄ 産生の増加や、高濃度 Con A に対する脾細胞の応答の亢進などから、照射が脾細胞の膜を変化させた可能性が考えられた。また、低線量 X 線の適切な全身照射は、腫瘍免疫の誘導方法として有効な手段と成りえることが示された。

審査結果の要旨

免疫細胞は放射線感受性が高く、放射線によって容易に傷害される。一方で、低線量放射線が免疫機能の亢進を誘導する可能性が指摘されている。しかしその実態については、まだ十分に解明されていない。そこで本研究では、低線量 X 線を動物に全身照射し、ラット脾細胞のミトジェン誘導幼若化反応と LTB_4 産生の変化、マウス脾細胞の幼若化反応と IL-1 産生の変化、および担ガンマウス脾細胞の IL-6 と TNF- α の産生変化を検討し、これらの実験より免疫脾細胞に対する低線量 X 線照射の影響の解明を図った。

その結果、F344/NS1c ラットに 5cGy 照射すると、脾細胞の ConA 応答、PHA 応答および LPS 応答は照射 4 時間後に一過性に亢進し、脾細胞の LTB_4 産生も増加することが明らかにされた。

また、BALB/c マウスに 2.5cGy 照射すると、F344/NS1c ラットと同様に、脾細胞の ConA 応答と PHA 応答の亢進を見た。特に、高濃度 ConA に対する応答の著しい亢進が認められ、ConA の至適濃度も $2 \mu\text{g/ml}$ から $4 \mu\text{g/ml}$ へ移行した。さらに、脾細胞の Con A 応答は血漿を微量添加すると亢進することが発見されたが、非照射マウスの血漿よりも 2.5cGy 照射マウスの血漿を添加する方が亢進の程度は大きいことが明らかにされた。脾細胞の Intracellular IL-1 の生物活性も、2.5cGy 照射により亢進することが明らかにされた。

担ガン状態のマウスについては、WHT/Ht マウスにガン細胞を移植した後に OK432 投与、15cGy 照射、およびそれらの併用処置を行い、脾細胞の IL-6 と TNF- α の産生を調べた。その結果 IL-6 と TNF- α の産生は、処置の 2 日後に亢進を見た。特に TNF- α 産生は併用処置により著しく亢進し、その効果は処置後 2 日目をピークとして 1 日目から数日間持続することが明らかにされた。また各処置の効果は、健常マウスよりも担ガンマウスに強く現れることが示された。

今回得た知見は、ラットおよびマウスの脾細胞が、数 cGy 程度の低線量 X 線に感受性を有しており、低線量照射によって幼若化反応やサイトカイン産生が高められたことを示している。これは低線量照射が脾細胞における免疫機能の亢進を誘導したことを意味している。その誘導原因の一つとして、照射が脾細胞の膜を変化させた可能性が考察された。また、低線量 X 線の適切な全身照射は、腫瘍免疫の誘導方法として有効な手段と成り得ることが示された。

以上により本論文は、学位授与に十分に値するものと判定する。