

低線量 γ 線によるグルタチオンの誘導と生体免疫能の活性化

小島周二

Induction of Glutathione and Activation of Immune Functions by
Low-dose, Whole-body Irradiation with γ -Rays

Shuji KOJIMA

*Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,
2641 Yamazaki, Noda City 278-8510, Japan*

(Received July 24, 2006)

We first examined the relation between the induction of glutathione and immune functions in mice after low-dose γ -ray irradiation. Thereafter, inhibition of tumor growth by radiation was confirmed in Ehrlich solid tumor (EST)-bearing mice. The total glutathione level of the splenocytes transiently increased soon after irradiation and reached a maximum at around 4 h postirradiation. Thereafter, the level reverted to the 0 h value by 24 h postirradiation. A significantly high splenocyte proliferative response was also recognized 4 h postirradiation. Natural killer (NK) activity was also increased significantly in a similar manner. The time at which the response reached the maximum coincided well with that of maximum total glutathione levels of the splenocytes in the γ -ray-irradiated mice. Reduced glutathione exogenously added to splenocytes obtained from normal mice enhanced the proliferative response and NK activity in a dose-dependent manner. The inhibitory effects of radiation on tumor growth was then examined in EST-bearing mice. Repeated low-dose irradiation (0.5 Gy, four times, before and within an early time after inoculation) significantly delayed the tumor growth. Finally, the effect of single low-dose (0.5 Gy), whole-body γ -ray irradiation on immune balance was examined to elucidate the mechanism underlying the antitumor immunity. The percentage of B cells in blood lymphocytes was selectively decreased after radiation, concomitant with an increase in that of the helper T cell population. The IFN- γ level in splenocyte culture prepared from EST-bearing mice was significantly increased 48 h after radiation, although the level of IL-4 was unchanged. IL-12 secretion from macrophages was also enhanced by radiation. These results suggest that low-dose γ -rays induce Th1 polarization and enhance the activities of tumoricidal effector cells, leading to an inhibition of tumor growth.

Key words—low-dose γ -ray; glutathione; antitumor immunity; Th1/Th2 balance

1. はじめに

放射線による生体に対する障害性は、主にその構成成分である水分子の放射線分解により生じる種々の活性酸素種 (ROS) によると考えられている。¹⁻³⁾ ROS には $O_2 \cdot^-$, H_2O_2 , $\cdot OH$ などの分子種があり、放射線照射などの物理的刺激のみならず、日常生活において摂取する飲食物をエネルギーに変換するとき、ウイルスや細菌が体内に侵入したとき、あるいは精神的ストレスを受けた際にも産生される。生体にとって酸素と水はともに必要不可欠なもので

あるが、その半面、これら分子の反応により生じる ROS が過剰に産生された場合には毒性を示し、これが生体内酸化障害の蓄積プロセスを経て細胞や組織障害につながり、動脈硬化などの成人病、あるいは発がんなど生体に種々の病的状態を生み出しているものと考えられている。老化/寿命についても、過剰のストレスなどに発生した ROS が深く関与するとされている (老化の活性酸素仮説)。^{4,5)} この仮説によれば、過剰の運動などに伴い代謝が促進されると生体の各組織の酸素消費量が増加し、ミトコンドリアで発生する ROS が増える。これにより生体膜への脂質過酸化反応物の蓄積や組織・臓器の障害が起こり、これらの連続的な有害反応が集積された結果、老化の促進/寿命の短縮が促進されると考えられている。

東京理科大学薬学部放射線生命科学 (〒278-8510 野田市山崎 2641)

e-mail: kjma@rs.noda.tus.ac.jp

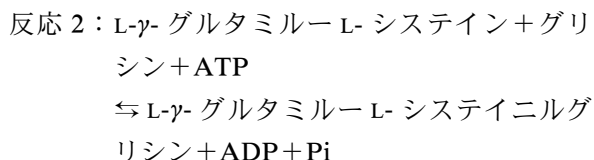
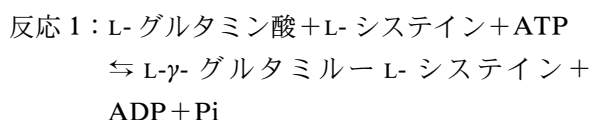
本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S27 で発表したものを中心に記述したものである。

一方、生体は ROS による障害を防御するために様々な防御機構を備えている。抗酸化系は代表的な防御機構の 1 つで、 $O_2 \cdot^-$ を H_2O_2 に不均化する Superoxide dismutase (SOD)、さらに H_2O_2 を H_2O とする Catalase (CAT) 及び Peroxidase、 H_2O_2 及び脂質過酸化物を消去する Glutathione Peroxidase (GPX) などの抗酸化酵素 (予防的抗酸化物)、及びこれらの ROS を直接捕捉して安定化するビタミン C 及び E (Vit C, Vit E)、グルタチオン、チオレドキシあるいは尿酸などの抗酸化物質 (捕捉型抗酸化物)、及び生じた傷を修復・再生するプロテアーゼ、DNA ポリメラーゼなどの修復・再生型抗酸化物からなっている。生体内での ROS はこれらの防御機構により過剰とならぬよう制御されている。

2. 低線量の放射線は抗酸化系を活性化する

種々の動物、あるいは培養細胞にキノン系抗がん剤、金属、紫外線、あるいは過酸化水素などを曝露させることにより、生体は応答反応を示し、ROS に対する防御系である抗酸化系を活性化することが知られている。⁶⁻¹¹⁾ 筆者らの研究室では、既に動物実験を用いて低線量放射線照射によっても生体内の抗酸化系が活性化されること、さらにこの活性化に捕捉型抗酸化物であるグルタチオンの上昇が関与することを報告している。¹²⁻¹⁴⁾ 本レビューでは、この現象に着目し、生体内免疫能の活性化との関連性について紹介したい。

グルタチオンは分子量が 307 で、グルタミン酸、システイン及びグリシンより構成されるトリペプチド (Glu-Cys-Gly) である。多くの細胞内に高濃度 (1—10 mM) で普遍的に存在し、通常、還元型 (GSH) の状態で存在しており、酸化型 (GSSG) は 5% 以下と報告されている。GSH の合成は以下に示す 2 段階の反応により行われる。



それぞれ、L- γ -グルタミルシステインシンテターゼ (γ -GCS) (反応 1)、及びグルタチオンシンテターゼ (GS) (反応 2) により触媒され、反応が進行す

る。両反応のうち、反応 1 が律速段階となり、また、反応 2 により生成された GSH が L-グルタミン酸への γ -GCS の結合を競合的に阻害することにより細胞内 GSH レベルを一定に保っている。GSH は GSH ペルオキシダーゼ (GPX) の触媒により過酸化水素及び脂質過酸化物を、それぞれ水及びアルコールに還元する。この反応の結果生じた酸化型グルタチオン (GSSG) はグルタチオン再生サイクルに入り、NADPH 存在下で、グルタチオン還元酵素 (GR) の触媒により GSH に再生される。グルタチオンは、抗酸化活性を始めとし、ホルムアルデヒドなどの補酵素、細胞の増殖、抗がん剤などに対する解毒作用等の生理活性を有し、生体恒常性の維持という観点からは極めて重要な生体防護因子の 1 つである。¹⁵⁻¹⁸⁾

低線量の γ 線をマウスに 1 回全身照射すると、肝臓、脾臓、脳などの臓器でグルタチオン濃度が直ちに増加する。¹²⁾ この増加は照射後 12 時間程持続し、24 時間後には元の状態にもどる。その後、この変化はグルタチオン合成関連酵素の遺伝子発現から詳細に解析され、この誘導がグルタチオン合成デノボ回路を制御する関連遺伝子の誘導によることが明らかとなっている。^{13,14)} いずれの組織においても、放射線に対する生体の適応応答の 1 つとして、ROS に対する捕捉型抗酸化物の 1 つであるグルタチオンが放射線の照射により誘導され、引き続き来襲するであろう放射線 (ROS) に対処するための防御機構を整えるのであろう。なお、低線量放射線による抗酸化酵素の誘導についても、既に当研究室にて確認されている。¹⁹⁾

3. 低線量放射線による脾リンパ球内グルタチオンの誘導と免疫能及び腫瘍免疫の活性化

免疫細胞 (リンパ球) の多くが脾臓中に存在することから、まず始めに γ 線照射 (0.5 Gy) 後の脾臓より得られたリンパ球について細胞内グルタチオン濃度の変化を検討した。^{20,21)} この結果、Fig. 1 に示すように、細胞内グルタチオン濃度は照射 3 時間後より増加、4 時間後に最大値に達し、以降時間の経過とともに低下、12 時間後にほぼ照射前の値を示した。次に、生体免疫能の指標として、Con A をマイトジェンとしたリンパ球増殖反応及びナチュラルキラー (NK) 活性の経時変化を検討した。この結果、いずれの活性も γ 線照射 2—6 時間後のマウ

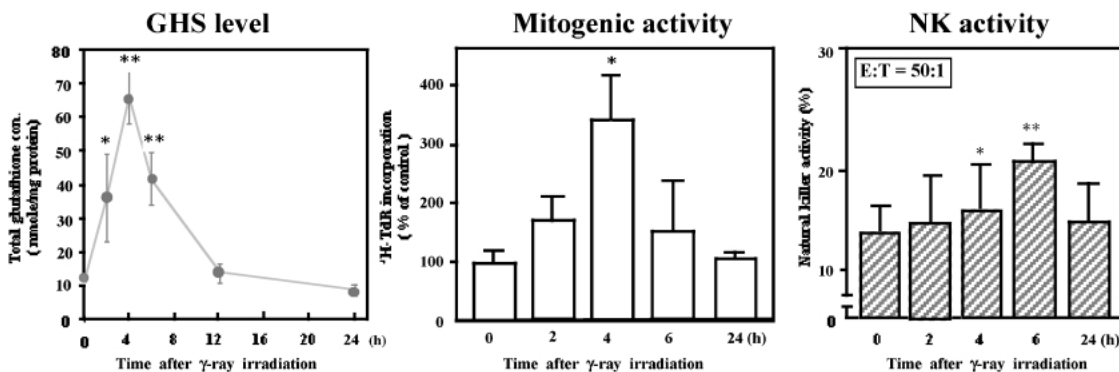


Fig. 1. Effect of Whole-body γ -Ray Irradiation on Total Glutathione Level in Splenocytes, Mitogenic Activity and Natural Killer Activity

Splenocytes were obtained from male ICR mice after whole-body γ -ray irradiation at 0.5 Gy, and subjected to these assay. Each point indicates the mean \pm S.D. of 5 mice. *, and **Significantly different from the 0 h group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

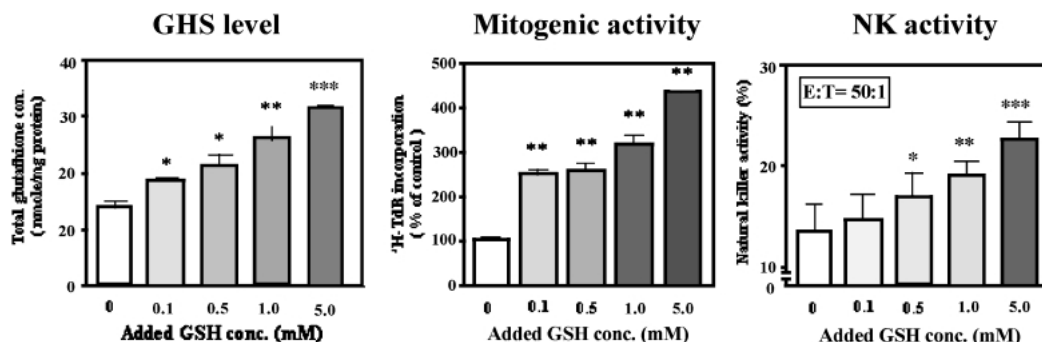


Fig. 2. Effect of Exogenous GSH on Total Glutathione Level in Splenocytes, Mitogenic Activity and Natural Killer Activity

Splenocytes were obtained from normal ICR mice, and subjected to these assays. Each point indicates the mean \pm S.D. of 5 mice. *, **, and *** Significantly different from the non-added control group at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.005$, respectively.

ス脾臓より得られるリンパ球では活性の上昇がみられ、リンパ球内グルタチオン量の変化とよく一致した。次に、無照射マウスより得られる脾リンパ球を用い、培地中に GSH を添加し、Con A 誘導リンパ球増殖反応及び NK 活性に対する作用を検討した。この結果、このリンパ球増殖反応及び NK 活性は添加した GSH 濃度依存的に増加した (Fig. 2)。さらに、2—3 の GSH 前駆体について同様な実験を試みた。この結果、*N*-アセチルシステイン (NAC)、システイン (Cys) に GSH とほぼ同程度の活性上昇がみられた。しかしながら、GSH 合成阻害剤であるブチオニンスルオキシミン (BSO) 処理によりグルタチオン合成を阻害すると、これら前駆体による活性上昇は抑制された (Fig. 3)。

このような免疫能の亢進は腫瘍免疫につながることから、担がんマウスでのがん増殖に対する低線量 (0.5 Gy) γ 線照射の作用について検討した。²²⁾ この

結果、Ehrlich がん細胞移植マウスに移植前に 1 回、その後 2 週間で 3 回、合計 4 回 (総線量 2.0 Gy) 照射することにより、非照射群と比較し有意にがんの増殖が抑制された (Fig. 4)。

4. 低線量 γ 線照射の Th1/Th2 バランスに対する作用

ヘルパー T 細胞は産生するサイトカインの違いにより Th1 細胞と Th2 細胞と呼ばれる 2 つの細胞集団に分類され、異なる免疫反応を制御している。²³⁾ Th1 細胞は主に細胞性免疫反応による細胞内寄生性微生物に対する感染防護を、Th2 細胞は液性免疫により細胞外寄生性微生物に対する感染防護に関与している。両細胞集団はそれぞれ産生するサイトカインにより相互のバランスが保たれ、過剰な反応が起こらないように牽制し合っている。しかしながら、このバランスが崩れたときには種々の疾患が発症する。²⁴⁾ Th1 細胞は、IL12, IFN- γ 及び TNF- β

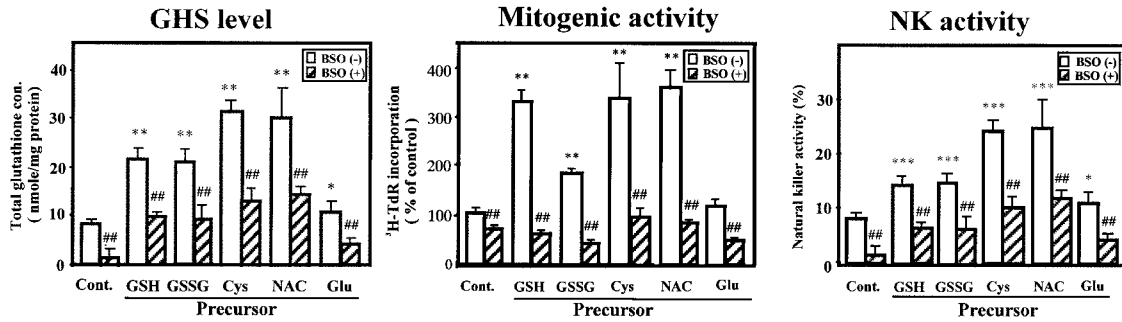


Fig. 3. Effect of Exogenous Precursors of Glutathione *De Novo* Synthesis on Total Glutathione (GSH+GSSG) Levels in Splenocytes, Mitogenic Activity and Natural Killer (NK) Activity in the Presence and Absence of Buthionine Sulfoxime (BSO)

Splenocytes were obtained from normal ICR mice and incubated with 1 mM GSH, GSSG, NAC, Cys, or Gly in the absence and the presence of BSO (0.5 mM) for 3 h. Each point indicates the mean ± S.D. of 5 mice. *, **, and *** Significantly different from the corresponding control group at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.005$, respectively. **Significantly different from the corresponding BSO-non-treated group at $p < 0.01$, Cont: non-treated control, GSH: reduced glutathione, GSSG: oxidized glutathione, Cys: cysteine, NAC: *N*-acetyl-cysteine, Glu: glutamine.

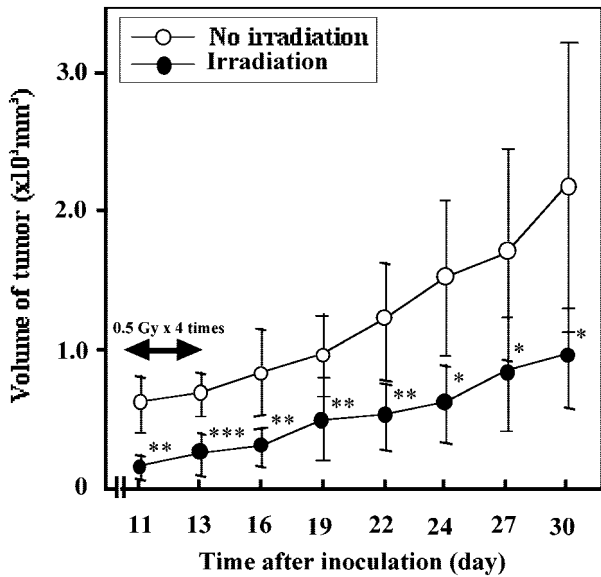


Fig. 4. Effect of Whole-body γ -Ray Irradiation on Tumor Volume of Ehrlich Solid Tumor (EST)-Bearing ICR Mice

Mice were irradiated with γ -rays (0.5 Gy), then immediately inoculated with Ehrlich ascites tumor cells (1×10^6 cells) subcutaneously into the back of the right side. They were irradiated twice a week for 2 weeks at a single dose of 0.5 Gy per time. The solid tumor size was measured with a caliper twice a week until day 30. *, **, and *** Significantly different from the corresponding non-irradiated control group at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.005$, respectively.

などのサイトカインを産生する。これに対し、Th2細胞はB細胞での抗体産生の制御に関与するIL-4, IL-5, IL-6, IL10及びIL-13などのサイトカインを産生する。それぞれ、Type1及びType2サイトカインと呼ばれる。最近の研究によると、腫瘍免疫の免疫応答にも種々のサイトカインが関与することが報告されており、²⁵⁻²⁹⁾ Type1サイトカインはナイーブT細胞(Th0)からナチュラルキラー(NK)細胞、細胞傷害性Tリンパ球(CTL)、あるいはマク

ロファージ(M ϕ)の活性化等の細胞性免疫に関与するTh1細胞への、一方Type2サイトカインはTh2細胞への分化に関与すると考えられている。³⁰⁻³²⁾ また、両タイプのサイトカインはお互いにTh0細胞からTh1細胞及びTh2細胞への分化を抑制し合うと考えられている。³³⁾ したがって、ヘルパーT細胞のTh1/Th2バランスは腫瘍免疫のみならず、種々の免疫疾患に極めて重要と考えられている。³⁴⁾

これまでの結果より、低線量放射線照射による細胞性免疫の亢進が確認されたことから、この機構の解明を目的として、低線量 γ 線照射のTh1細胞/Th2細胞バランスへの影響について検討を行った。ICRマウスの右後肢にEhrlichがん細胞を移植、移植後2週間目の γ 線1回全身照射(0.5 Gy, 48時間後)マウス脾リンパ球についてTh1細胞及びTh2細胞産生サイトカインを定量し、Th1細胞/Th2細胞比を求めた。その結果、0.5 Gy γ 線1回照射群では非照射群と比較して、IFN- γ /IL-4比に有意な上昇がみられた(Fig. 5)。両サイトカインは、それぞれ代表的なTh1及びTh2サイトカインであり、Th1/Th2バランスのTh1タイプへのシフトが細胞性免疫を亢進させ、腫瘍免疫亢進に有利に作用した可能性が示唆された。また、それぞれYAK-1細胞及びEhrlichがん細胞を標的としたNK活性及びCTL活性(いずれも、E:T=50:1)に対する0.5 Gy γ 線1回照射の作用を検討すると、いずれの活性も非照射群と比較して照射群では有意な活性上昇が確認された(Fig. 6)。また、抗原提示細胞(APC)であるマクロファージ(M ϕ)から産生さ

れ、Th0をTh1タイプに分化誘導するサイトカインの1つであるIL-12に着目し、 γ 線照射による変化を検討した。 γ 線照射群では腹腔マクロファージ中グルタチオン量の上昇とともに本細胞から産生されるIL-12量の有意な増加がみられた (Fig. 7)。さらに、全リンパ球に対する相対比では、 γ 線照射48時間後までのCD4+T細胞の増加、反対にB細胞の減少がみられた (Fig. 8)。これらの現象はいずれもTh1/Th2バランスのTh1へのシフト、それに基づく細胞性免疫の亢進に結び付いたものと考えら

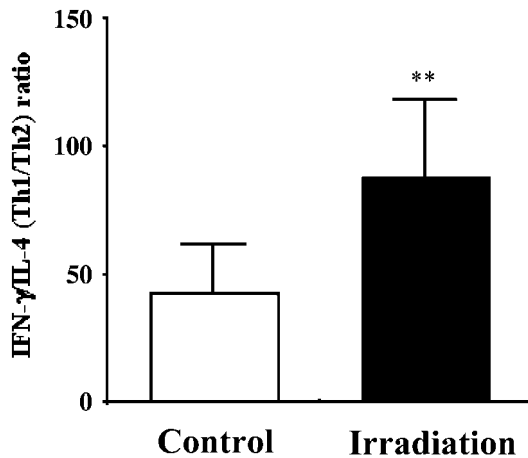


Fig. 5. Change in Cytokine Production by Splenocytes after 0.5 Gy Whole-body Irradiation

Splenocytes were obtained from tumor-bearing mice 2 weeks after tumor cell implantation at 48 h postirradiation. Splenocytes (1×10^7 cells/well) were cultured for 48 h and culture supernatants were assayed for IFN- γ and IL-4 by ELISA. Values are expressed as means \pm S.D. of 5 animals. ** Significantly different from the non-irradiated control at $p < 0.01$.

れる。

5. 考 察

本稿では生体防御上、極めて重要な役割を果たしている抗酸化系に焦点を絞り、低線量放射線による抗酸化系の誘導/活性化と腫瘍免疫の変化について

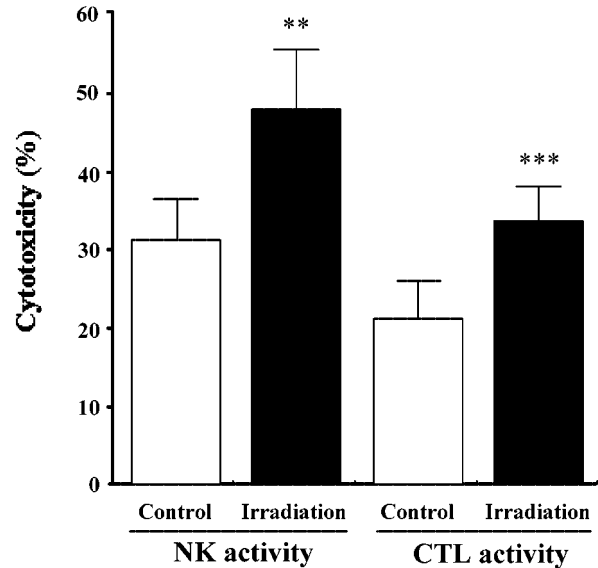


Fig. 6. Effect of 0.5 Gy Whole-body Irradiation on the Natural Killer (NK) Activity and the Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) Activity

Blood lymphocytes were obtained from tumor-bearing mice 2 weeks after tumor cell implantation. 48 h after the last irradiation. Lymphocytes were incubated with [3 H]uridine labeled target cells at an effector : target ratio of 50 : 1. After incubation for 20 h, cells were harvested and assayed for radioactivity on γ -counter. The radiation was done three times at 4 days interval. Values are expressed as means \pm S.D. of 5 animals. **, and *** Significantly different from the non-irradiated control at $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively.

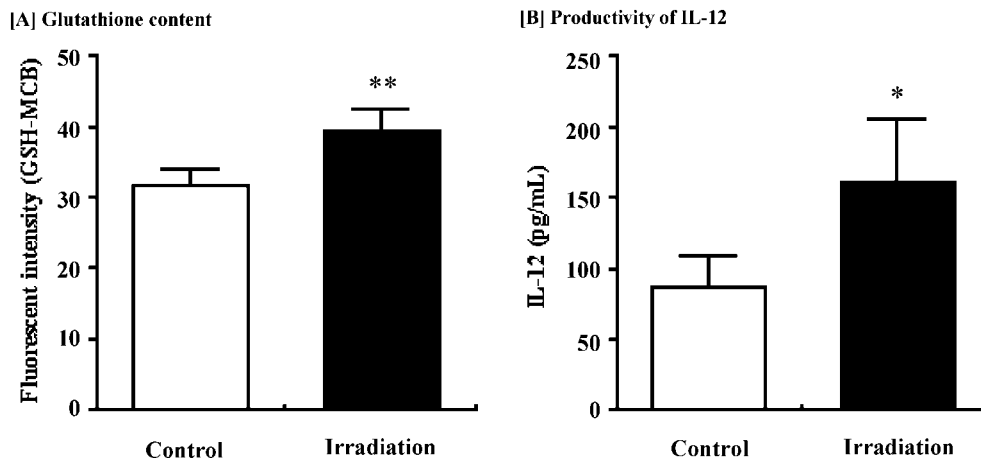


Fig. 7. Effect of 0.5 Gy Whole-body Irradiation on Glutathione (GSH) Content and Production of IL-12 by $M\phi$

Peritoneal cells were obtained from ICR mice at 48 h postirradiation. $80 \mu\text{M}$ monochlorobimane (MCB) was added to a cell suspension and incubated for 10 min. The fluorescent intensity (FI) of GSH-MCB was monitored by argon-ion laser cytometry. Purified $M\phi$ (2×10^5 cells/well) were stimulated with 20 ng/ml IFN- γ and 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ LPS for 48 h. Culture supernatants were assayed for IL-12 by ELISA. Values are expressed as means \pm S.D. of 5 animals. *, and ** Significantly different from the non-irradiated control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

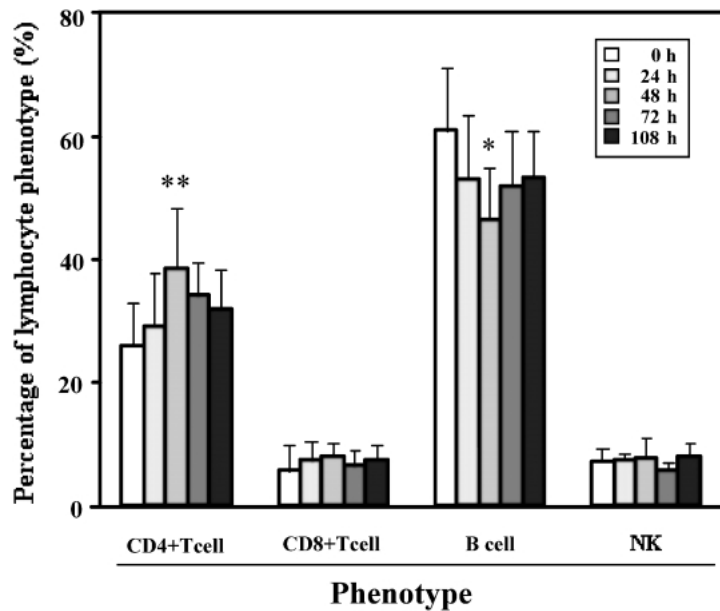


Fig. 8. Change in Percentages of Lymphocyte Phenotype after 0.5 Gy Whole-body Irradiation

Blood lymphocytes were obtained from ICR mice after 0.5 Gy whole-body irradiation. Immunophenotyping was carried out using flow cytometry. Values are expressed as means \pm S.D. of 5 animals. *, and ** Significantly different from the time 0 control group at $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively.

レビューした。まず始めに、低線量 γ 線全身照射による脾リンパ球内グルタチオン量の上昇、腫瘍免疫の亢進、これに起因する移植固形がん増殖に対する抑制/遅延効果を確認した。次に、ICR マウスの右後肢に Ehrlich がん細胞を移植、移植後 2 週間目の γ 線照射 (0.5 Gy, 48 時間後) マウス脾リンパ球について Th1 及び Th2 産生サイトカインを定量、その相対比から細胞性免疫の亢進を確認した。その結果、照射群では非照射群と比較し、IFN- γ /IL-4 比が有意に上昇しており、Th1 細胞/Th2 細胞バランスが Th1 タイプへシフトしていることが示唆された。これらの結果より、細胞性免疫の亢進が期待されたことから、NK 活性及び CTL 活性を測定したところ、いずれも照射群において有意な活性上昇が認められた。以上の結果より、低線量 γ 線の移植固形がん増殖に対する抑制効果には、照射による Th1 細胞/Th2 細胞バランスの Th1 タイプへのシフトによる細胞性免疫の亢進に起因することが示唆された。

そこで次に、Th1 細胞/Th2 細胞バランスの Th1 タイプへのシフトの機構を検討することとした。まず、抗原提示細胞 (APC) である M ϕ から産生され、Th0 を Th1 タイプに分化誘導するサイトカインの 1 つである IL-12 に着目し、放射線照射による産生量の変化を検討した。この結果、照射群では、

非照射群と比較し、有意に IL-12 量が増加した。また、一般的に GSH 含量の高い M ϕ (還元型 M ϕ) ではより多くの IL-12 が産生されることが報告されていることから、³⁵⁾ M ϕ 中の GSH 量を測定した。この結果、照射群において有意な GSH 量の上昇がみられた。以上の結果より、M ϕ は還元状態になることにより、これよりより多くの IL-12 が産生され、この結果、Th1 細胞/Th2 細胞バランスが Th1 タイプへシフトするものと思われる。この傾斜により、さらに担当免疫細胞からの IFN- γ 量も増加することが当然予測される。そこで、ICR マウス由来の M ϕ を用い IFN- γ の細胞内 GSH 量に対する作用を検討してみると、IFN- γ の濃度に依存して GSH 含量も上昇した。この結果は、これまで示してきた放射線による生体内 GSH 合成系への直接作用のみでなく、照射によって産生亢進した IFN- γ の作用も相互に関与することを示唆するものであろう。

さらに、照射による血中リンパ球中の各種免疫細胞表現型の割合の変化を検討した。この結果、CD8 + T 細胞及び NK 細胞には、照射後のいずれの時間においても顕著な変化はみられなかった。CD4 + T (Th) 細胞は照射 48 時間後まで上昇、その後時間の経過とともに低下した。反対に、B 細胞は 48 時

間目をピークに有意に減少した。B細胞は他のリンパ球と比較して、放射線に対する感受性が高いことから、低線量の γ 線照射によっても顕著に低下したと思われる。CD4+T細胞はAPCとMHC, TCR, CD40L, CD40などを介して相互作用することによってIFN- γ を産生するが、B細胞はCD40を介してこの相互作用を抑制することが知られている。³⁶⁻⁴⁰⁾そこで最後に、本実験でみられた照射によるB細胞の減少に注目し、リンパ球細胞中に占めるB細胞の割合を人為的に変化させ、B細胞の脾リンパ球でのIFN- γ /IL-4比に対する作用を検討した。この結果、B細胞数(相対値)の減少とは反対にIFN- γ /IL-4比は上昇し、リンパ球細胞中に占めるB細胞の割合もサイトカイン産生系に参与することが示唆された(Fig. 9)。以上の結果より、 γ 線の全身照射によりB細胞の減少がみられたが、この現象もTh1細胞/Th2細胞バランスのTh1タイプへのシフトに有利に作用したと思われる。なお、Th1タイプへのシフトによる転移がん抑制については、当研究室での極微量のラドンを含む放射能温泉水を4週間経口摂取させたマウスモデルでも確認されている。⁴¹⁾一般的に、Th1細胞/Th2細胞バランスは、がんの発生過程初期にはTh1タイプに、そ

の後増悪化に伴いTh2タイプに傾斜し、その結果、腫瘍免疫が抑制されていくと考えられている。⁴²⁾

以上の実験結果より、低線量の γ 線照射によるTh1細胞/Th2細胞バランスがTh1タイプへ傾斜することが、関連サイトカイン及びB細胞の変化から明らかとなり、この現象が先に示した低線量 γ 線照射による移植マウス固形がんの増殖遅延に関与していると思われる(Fig. 10)。

6. 結論と今後の展望

低線量放射線照射によるグルタチオンの誘導と免疫機能、特に抗腫瘍免疫の亢進について、さらにその作用機構の解明を目的として、低線量 γ 線照射のTh1/Th2バランスへの影響について検討した。

γ 線全身1回照射(0.5 Gy)後のマウス脾リンパ球内グルタチオン量は、照射3時間後より増加、4時間後に最大値に達し、以降時間の経過とともに低下、12時間後にほぼ照射前の値を示した。この経時変化と同一パターンでリンパ球増殖活性及びNK活性も変化した。引き続き、Ehrlichがん移植後のがん増殖に対する低線量放射線照射の作用について検討すると、照射群では非照射群と比較し有意にがんの増殖が抑制された。さらに、放射線照射による

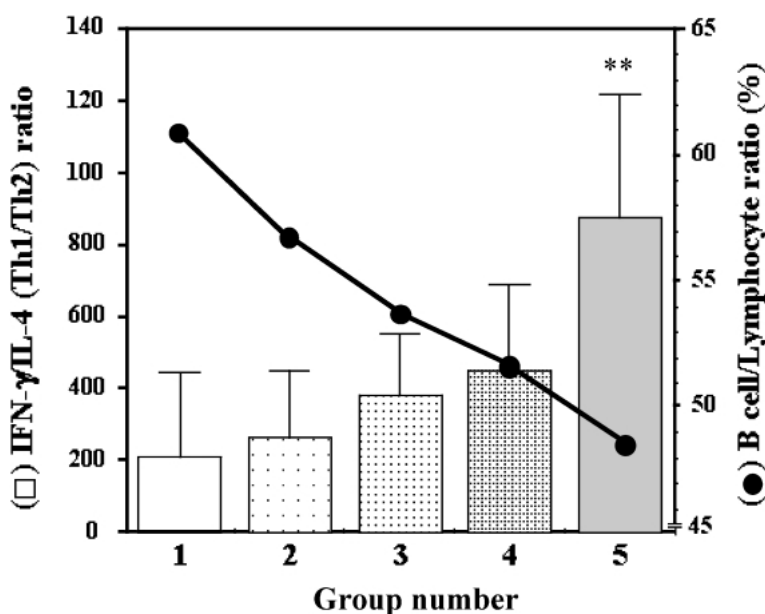


Fig. 9. Change in Cytokine Production by Splenocytes at Reduction Percentages of B Cells

Peritoneal cells and splenocytes were obtained from BALB/c mice. M ϕ were purified with adherence procedures. A part of splenocytes were purified for only T cells with Nylon Fiber. Non-purified splenocytes and purified splenocytes were mixed at each ratio [Group No. (non-purified: purified)=1 (1:0), 2 (1:0.1), 3 (1:0.2), 4 (1:0.3), 5 (1:0.4)]. EAT was irradiated with 30 Gy. Purified M ϕ (2×10^5 cells/well), mixed splenocytes (5×10^6 cells/well) and EAT (1×10^5 cells/well) were cocultured 4 days. Culture supernatants were assayed for IFN- γ and IL-4 by ELISA. Values are expressed as means \pm S.D. of 5 wells. ** Significantly different from the group 1 (non-added purified splenocytes group) at $p < 0.01$.

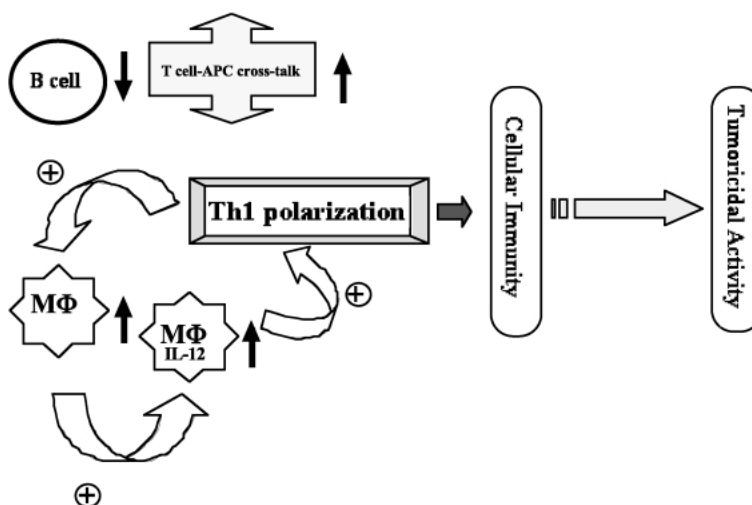


Fig. 10. Enhancement of Tumoricidal Activity via Th1 Polarization Induced by Low-dose, Whole-body Irradiation

腫瘍免疫の亢進に注目し、その作用機構の解明を目的として、低線量 γ 線照射のTh1細胞/Th2細胞バランスへの作用について検討を行った。担がん状態の脾リンパ球より産生されるサイトカインの相対的な割合については、 γ 線照射群においてIFN- γ /IL-4比の有意な上昇がみられた。また、 γ 線の照射によりNK及びCTL活性の上昇も確認された。さらに、 γ 線照射群において腹腔マクロファージ中グルタチオン量の上昇とともに本細胞から産生されるIL-12量の増加がみられ、これらもTh1タイプへのシフトに有利に作用していると考えられる。また、全リンパ球に対する相対比では、照射によるB細胞の減少がみられ、この現象もTh1タイプへのシフト、それに基づく細胞性免疫の亢進に結び付いたものと考えられる。

これまでの研究結果より、低線量の γ 線照射が種々の免疫疾患（アレルギー）の発症や進展に関与するとされているTh1細胞/Th2細胞バランスを制御することが明らかとなったことから、今後は種々の免疫疾患に対する低線量放射線の作用を検討する予定である。

REFERENCES

- Petkau A., Chelack W. S., *Biochim. Biophys. Acta*, **433**, 445–456 (1976).
- Szekely J. G., Perry K. A., Petkau A., *Health Phys.*, **45**, 699–711 (1983).
- Quintiliani M., *Int. J. Radiat. Biol.*, **50**, 573–594 (1986).
- Borec C., Troll W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **80**, 1304–1307 (1983).
- Cutler R. G., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **621**, 1–28 (1991).
- Yin X., Wu H., Chen Y., Kang Y. J., *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 87–93 (1998).
- Shi M. M., Kugelmann A., Iwamoto T., Tian L., Forman H. J., *J. Biol. Chem.*, **269**, 26512–26517 (1994).
- Ochi T., *Arch. Toxicol.*, **71**, 730–740 (1997).
- Applegate L. A., Scaletta C., Panizzon R., Frenk E., *J. Invest. Dermatol.*, **111**, 159–163 (1998).
- Ochi T., *Arch. Toxicol.*, **70**, 96–103 (1995).
- Ochi T., *Toxicology*, **112**, 45–55 (1996).
- Kojima S., Matsuki O., Kinoshita I., Valdes Gonzalez T., Shimura N., Kubodera A., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 601–604 (1997).
- Kojima S., Matsuki O., Nomura T., Kubodera A., Honda Y., Honda S., Tanooka H., Wakasugi H., Yamaoka K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1381**, 312–318 (1998).
- Kojima S., Matsuki O., Nomura T., Shimura N., Kubodera A., Yamaoka K., Tanooka H., Wakasugi H., Honda Y., Honda S., Sasaki T., *Brain Res.*, **808**, 262–269 (1998).
- Meister A., Anderson M. E., *Annu. Rev. Biochem.*, **52**, 711–760 (1983).
- Meister A., “Glutathione: Chemical, Biochemical and Medical Aspects,” eds. by Dolphin D., Poulson R., Avramovic O., Wiley, New York, 1989, pp. 367–474.
- Meister A., *Pharmacol. Ther.*, **15**, 155–194 (1991).

- 18) Anderson M. E., *Adv. Pharmacol.*, **38**, 65–78 (1997).
- 19) Kojima S., Mathuski O., Nomura T., Yamaoka K., Takahashi M., Niki E., *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 388–395 (1999).
- 20) Kojima S., Matsumori S., Ishida H., Yamaoka K., *Int. J. Radiat. Biol.*, **76**, 1641–1647 (2000).
- 21) Kojima S., Ishida H., Takahashi M., Yamaoka K., *Radiat. Res.*, **157**, 275–280 (2002).
- 22) Kojima S., Nakayama K., Ishida H., *J. Radiat. Res.*, **45**, 33–39 (2004).
- 23) Mosmann T. R., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **664**, 89–92 (1992).
- 24) Salgame P., Abrams J. S., Cayberger C., Goldstein H., Convit J., Modlin R. L., Bloom B. R., *Science*, **254**, 279–282 (1991).
- 25) Trinchirei G., Perussia B., *Immunol. Today*, **6**, 131–137 (1985).
- 26) Dianarello C. A., *Adv. Immunol.*, **44**, 153–205 (1989).
- 27) Hirano T., Akira S., Taga T., Kishimoto T., *Immunol. Today*, **11**, 443–449 (1990).
- 28) Tracey K. J., Cerami A., *Annu. Rev. Cell Biol.*, **9**, 317–343 (1993).
- 29) Chouaib S., Asselin-Paturel C., Mami-Chouaib F., Caignard A., Blay J. Y., *Immunol. Today*, **18**, 493–497 (1997).
- 30) Chen L. K., Tourvielle B., Burns G. F., Bach F. H., Mathieu-Mahul D., Sasportes M., Bensussan A., *Eur. J. Immunol.*, **16**, 767–771 (1986).
- 31) Maraskovsky E., Chen W. F., Shortman K., *J. Immunol.*, **143**, 1210–1214 (1989).
- 32) Nathan C. F., Hibbs J., *Curr. Opin. Immunol.*, **3**, 2357–2368 (1998).
- 33) Hung K., Hayashi R., Lafond-Walker A., Lowenstein C., Pardoll D., Levitsky H., *J. Exp. Med.*, **188**, 2357–2368 (1998).
- 34) Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W., Giedlin M. A., Coffman R. L., *J. Immunol.*, **136**, 2348–2357 (1986).
- 35) Dobashi K., Aihara M., Araki T., Shimizu Y., Utsugi M., Iizuka K., Murata Y., Hamuro T., Nakazawa T., Mori M., *Clin. Exp. Immunol.*, **124**, 290–296 (2001).
- 36) Qin Z., Richter G., Schuler T., Ibe S., Cao X., Blankenstein T., *Nat. Med.*, **4**, 627–630 (1998).
- 37) Wijesuriya R., Maruo S., Zou J. P., Ogawa K., Umehara K., Yamashita M., Ono S., Fujiwara H., Hamaoka T., *Int. Immunol.*, **10**, 1057–1065 (1998).
- 38) O’Garra A., Stapleton G., Dhar V., Pearce M., Schumacher J., Rugo H., Barbis D., Stall A., Cupp J., Moore K., *Int. Immunol.*, **2**, 821–832 (1990).
- 39) Denis O., Latinne D., Nisol F., Bazin H., *Int. Immunol.*, **5**, 71–78 (1993).
- 40) Moulin V., Andris F., Thielemans K., Maliszewski C., Urbain J., Moser M., *J. Exp. Med.*, **192**, 475–482 (2000).
- 41) Takahashi M., Kojima S., *Radiat. Res.*, **165**, 337–342 (2006).
- 42) Becker Y., *Anticancer Res.*, **26**, 13–34 (2006).