

- estimate of the magnitude of random errors in the DS86 dosimetry from data on chromosome aberrations and severe epilation. *Radiat Res* 1991 Nov;128(2):157-69
9. Otake M, Neriishi K, Schull WJ, Cataract in atomic bomb survivors based on a threshold model and the occurrence of severe epilation. *Radiat Res* 1996 Sep;146(3):339-48.
 10. Wilde G, Sjostrand J: A clinical study of radiation cataract formation in adult life following gamma irradiation of the lens in early childhood. *Brit J Ophthalmol* 81: 261-266, 1997
 11. Brown NP: The lens is more sensitive to radiation than we had believed. *Brit J Ophthalmol* 81: 257, 1997
 12. Minamoto A, Mishima HK, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida A, Fujiwara S, Akahoshi M, Ophthalmologic Study in Atomic Bomb Survivors. RERF TR
 13. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR: The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 106: 17-32, 1977
 14. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR: The Framingham Eye Study. II. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 106: 33-41, 1977
 15. Cox AB, Salmon YL, Lee AC, Lett JT, Williams GR, Broerse JJ, Wagemaker G, Leavitt D: Progress in the extrapolation of radiation cataractogenesis data across longer-lived mammalian species. Proceedings of NATO Advanced Study Institute on Biological Effects and Physics of Solar and Galactic Cosmic Radiation, Part A, (Swenberg CE, Horneck H, Stassipoulos EG, ed.). New York, Plenum Press: 1993, pp. 177-184
 16. Lett JT, Cox AB, Lee AC: Some perspective on cataractogenesis from heavy charged particles. *Radiat Res* 104: S201-S207, 1985
 17. Wong FL, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shimaoka K, Hosoda Y: Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-

1986. Radiat Res 135: 418-430, 1993
18. Hall P, Granath F, Lundell M, Olsson K, Holm LE: Lenticular opacities in individuals exposed to ionizing radiation in infancy. Radiat Res 152(2): 190-195, 1999
19. Chylack LT, Leske C, McCarthy D, Khu P, Kashiwagi T, Sperduto R: Lens opacity classification system II (LOCS II). Arch Ophthalmol 107: 991-997, 1989
20. Hutnik CM, Nichols BD: Cataracts in systemic diseases and syndromes. Curr Opin Ophthalmol 10(1): 22-28, 1999
21. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Connell AM, Hyman L, Schachat A: Diabetes, hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados Eye Study. Ophthalmology 106(1): 35-41, 1999
22. Klein BE, Klein R, Lee KE: Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol 126(6): 782-790, 1998
23. Cumming RG, Mitchell P: Medications and cataract. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology 105(9): 1751-8, 1998
24. Cruickshanks KJ: Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study. Arch Ophthalmol 116(12): 1666, 1998
25. Hayashi LC, Tamiya N, Yano E: Correlation between UVB irradiation and the proportion of cataract--an epidemiological study based on a nationwide patient survey in Japan. Ind Health 36(4): 354-60, 1998
26. Katoh N, Ono M, Fujisawa K, Kojima M, Sakamoto Y, Sasaki K: Relationship between pure cortical cataract appearance and the wearing of glasses. A preliminary report of a case-control study performed on the subjects in the Noto area, Japan. Dev Ophthalmol 27: 56-62, 1997
27. Schaumberg DA, Ridker PM, Glynn RJ, Christen WG, Dana MR, Hennekens CH: High levels of plasma C-reactive protein and future risk of age-related cataract. Ann Epidemiol 9(3): 166-71, 1999
28. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Wilson PW, Ferris FL 3rd, Colton T, D'Agostino RB, Roseman MJ, Stockman ME, Milton RC: Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. The Framingham studies. Arch. Ophthalmol. 115, 1113-8, 1997.
29. Tavani A, Negri E, La Vecchia C: Food and nutrient intake and risk

- of cataract. Ann Epidemiol 6(1): 41-46, 1996
30. Leske MC, Chylack LT Jr, He Q, Wu SY, Schoenfeld E, Friend J, Wolfe J: Antioxidant vitamins and nuclear opacities: the longitudinal study of cataract. Ophthalmology 105(5): 831-836, 1998
 31. Teikari JM, Virtamo J, Rautalahti M, Palmgren J, Liesto K, Heinonen OP: Long-term supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related cataract. Acta Ophthalmol Scand 75(6): 634-40, 1997
 32. Rouhiainen P, Rouhiainen H, Salonen JT: Association between low plasma vitamin E concentration and progression of early cortical lens opacities. Am J Epidemiol 144(5): 496-500, 1996.
 33. Gange SJ, Linton KLP, Scott AJ, DeMets DL, Klein R: A comparison of methods for correlated ordinal measures with ophthalmic applications. Stat. Med. 14:1961-1974, 1995
 34. Williamson JM, Kim KM, Lipsitz SR: Analysing bivariate ordinal data using a global odds ratio. JASA 90:1432-1437, 1995

免疫能への影響に関する研究

研究協力者 楠 洋一郎（放射線影響研究所放射線生物学部副主任研究員）
京 泉 誠 之（放射線影響研究所放射線生物学部室長）

研究要旨

原爆被爆後 50 年以上を経た今日においても、被爆者の免疫系では細胞集団の構成および細胞機能に有意な放射線の影響が観察されている。それらは、T リンパ球（特に CD4 T 細胞）が司る細胞性免疫の低下と B リンパ球が介在する体液性免疫の亢進である。このような免疫系への長期的な放射線の影響は、被爆後の T リンパ球（特に CD4 T 細胞）の回復が胸腺の加齢による退縮により不完全であったため、また放射線が CD4 T 細胞の機能的分化に影響を与えて細胞性免疫が低下し、体液性免疫が亢進するように免疫学的不均衡をもたらしたためであると考えられる。このような長期的な免疫系の変化は、被爆者で過剰に発生する種々の疾患の一部に関与している可能性がある。細胞性免疫の低下は、感染性微生物が原因の一つと考えられている肝疾患や心臓血管疾患の発生に関係するかもしれない。実際、心筋梗塞の既往歴を有した被爆者では、末梢血リンパ球中の CD4 T 細胞の割合が既往歴のない被爆者に比べて有意に低下していた。自己免疫疾患の多くには原爆放射線の影響は認められていないが、CD4 T 細胞産生の低下が自己抗原に対する免疫反応の抑制能力の減弱に働いている可能性がある。また、腫瘍抗原や発がんウイルスに対する細胞性免疫の低下が被爆者のがん発生に一部関与しているかもしれない。原爆被爆者の免疫学的研究は、放射線の免疫系に対する影響の詳細を明らかにしつつあるとともに、種々の疾患の発生と免疫系の関わりについて新たな局面を迎えている。

はじめに

原爆被爆者の疫学的調査では、白血病やがんのみならず、脳血管、心臓、消化器、呼吸器系の非悪性疾患による死亡においても被ばく放射線量の上昇に伴う増多が報告されている⁽¹⁻⁴⁾。しかしながら、原爆放射線がどのような機序でこのような多岐に渡る疾患を発生させたのか明らかにされていない。近年の免疫学の発展により、ヒトの疾患の多くを免

疫系の異常として説明することができるようになった。免疫系は放射線に対する感受性が高く、原爆放射線による傷害を強く受けたと推察される。しかも、被爆後 50 年以上を経た今日においても、有意な放射線被ばくの影響が被爆者の免疫系細胞に観察されている。このような免疫系の長期的変化が、被爆者に発生する疾患の一部に関与している可能性がある。本稿では、原爆放射線の免疫系

細胞への後影響についての知見を概説し、放射線によってもたらされた免疫学的変化が種々の疾患の発生にいかに関与しうるか、現時点での解釈を述べたい。

免疫系細胞集団の構成に関する原爆放射線の影響

生体内で免疫を行う細胞は、赤血球や血小板などの血液細胞と共通の造血幹細胞から分化、成熟する(図 1)。免疫の機構には、生まれつき個体に備わっている生得免疫と、抗原に暴露されることによって獲得され長期にわたって維持される獲得免疫の二つがある。生得免疫を行うのは、血液細胞では顆粒球や単球・マクロファージ、ならびに NK 細胞と呼ばれるリンパ球であり、獲得免疫を行うのは、抗原に対する受容体を有した T リンパ球と B リンパ球である。図 1 に示すように、被爆者の生得免疫に関与する血液細胞には放射線の影響は認められていない。一方、獲得免疫を行う細胞では、T リンパ球の末梢血リンパ球中の比率が高線量被爆者では低下しているのに

対し、B リンパ球のそれは逆に増加していることが明らかになった⁽⁵⁾。

T リンパ球集団と B リンパ球集団をさらに異なる亜集団に細分類して原爆放射線の影響を調べてみると、T リンパ球集団では各亜集団によって被ばくの影響が異なって見られたのに対し、B リンパ球集団では各亜集団ともに被ばくによる一様な増加が認められた。すなわち、T リンパ球集団のなかで放射線による低下が見られるのは CD4⁺ T 細胞で、さらに CD45RA を表現するナイーブ CD4⁺ T 細胞にその傾向が強く認められたが(図 2 上)、CD8⁺ T 細胞には被ばくの影響は見られなかった。また、T 細胞受容体 $\alpha\beta$ 鎖を有し CD4、CD8 をいずれも発現していない T 細胞 (CD4⁻CD8⁻ $\alpha\beta$ T 細胞) の末梢血 T 細胞中の比率は高線量被爆者で増加していた(図 2 下)⁽⁶⁾。B リンパ球集団は、自己抗原を含む広範囲の反応性を示し抗体を産生する B1 細胞と、抗原特異性の高い抗体を産生する B2 細胞から成る。B1 細胞と B2 細胞を、それぞれ CD5 陽性か

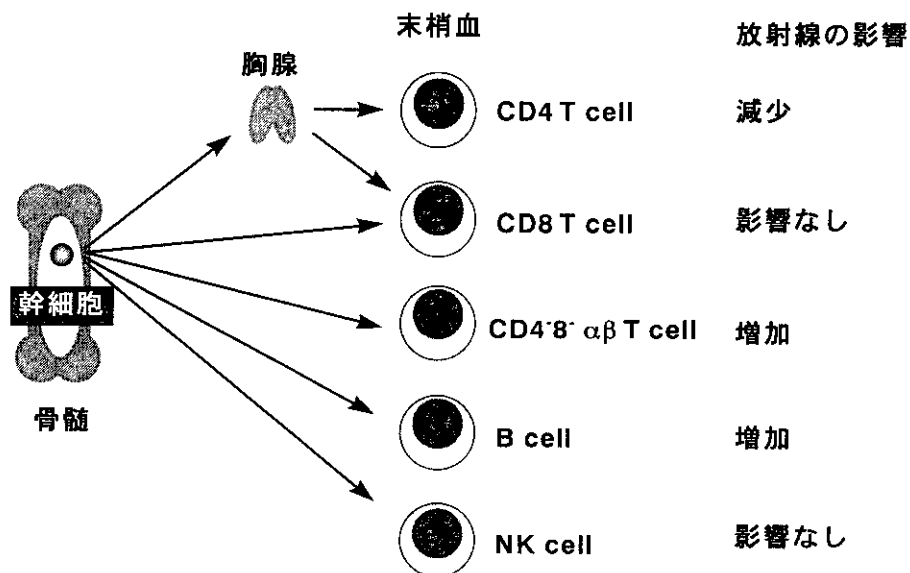


図 1. リンパ球の分化経路とリンパ球集団の構成に及ぼす原爆放射線の影響
リンパ球集団の構成に及ぼす原爆放射線の影響は、文献 5 および 6 の知見による。

陰性か、あるいは CD23 非発現が発現かで識別して解析したが、B1 細胞と B2 細胞いずれにおいても、その末梢血リンパ球中の割合が高線量被爆者で増加していた (図 3) (5)。以上の原爆被爆者

末梢血リンパ球についての知見は、過去の放射線被ばくが免疫系におけるリンパ球集団の構成を変化させ、被爆者の獲得免疫に影響を及ぼした可能性を示唆する。

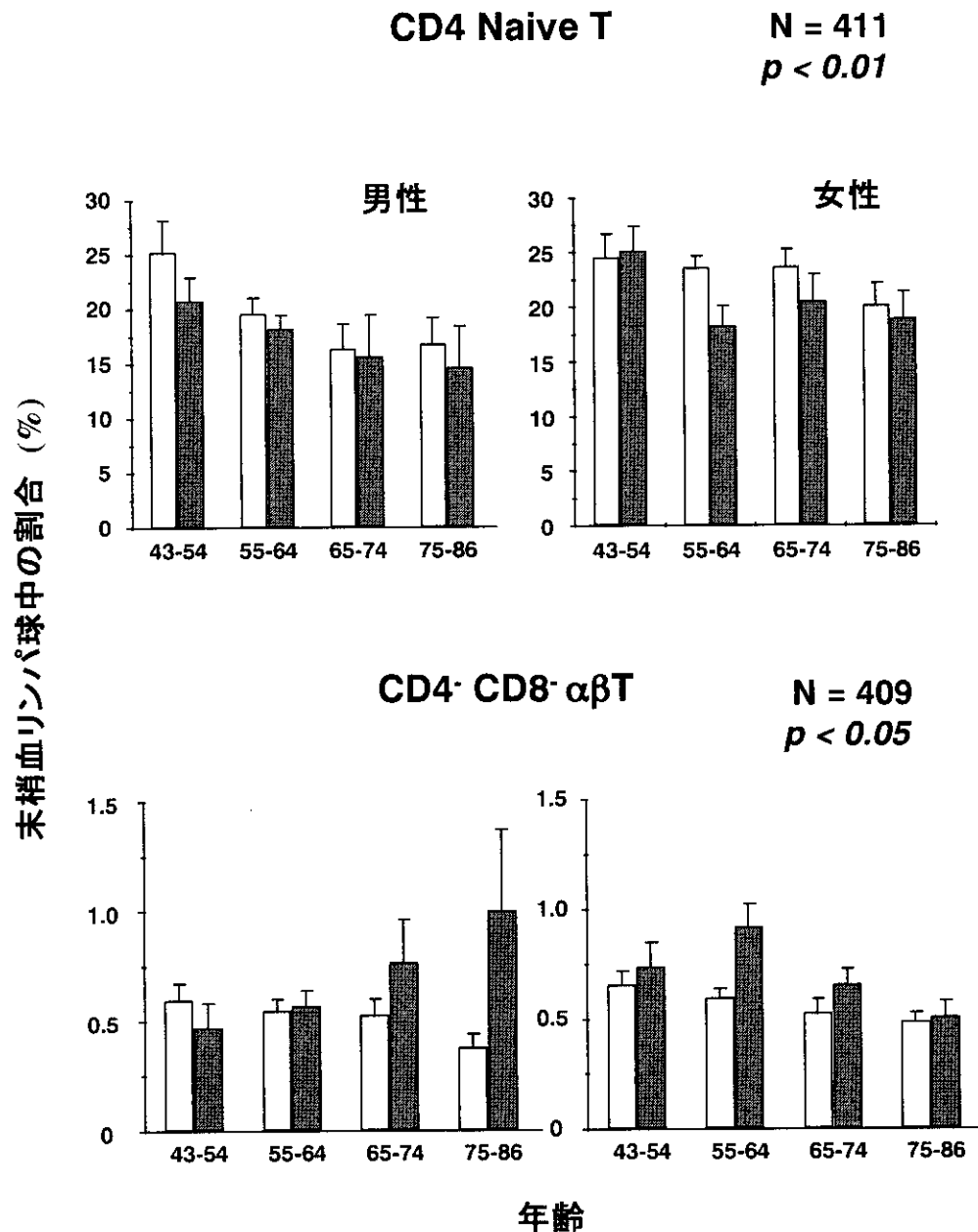


図 2. T 細胞サブセットに及ぼす原爆放射線の影響

白抜き棒グラフは 0.005 Gy 未満の対照群の平均値、灰色棒グラフは 1.5 Gy 以上の高線量被爆者の平均値を示す。グラフ上の棒線は標準誤差を表す。上段：末梢血リンパ球中の CD4⁺CD45RA⁺ ナイーブ T 細胞の割合 (文献 5 より改変)。下段：末梢血リンパ球中の CD4⁻CD8⁻αβT 細胞の割合 (文献 6 より改変)。

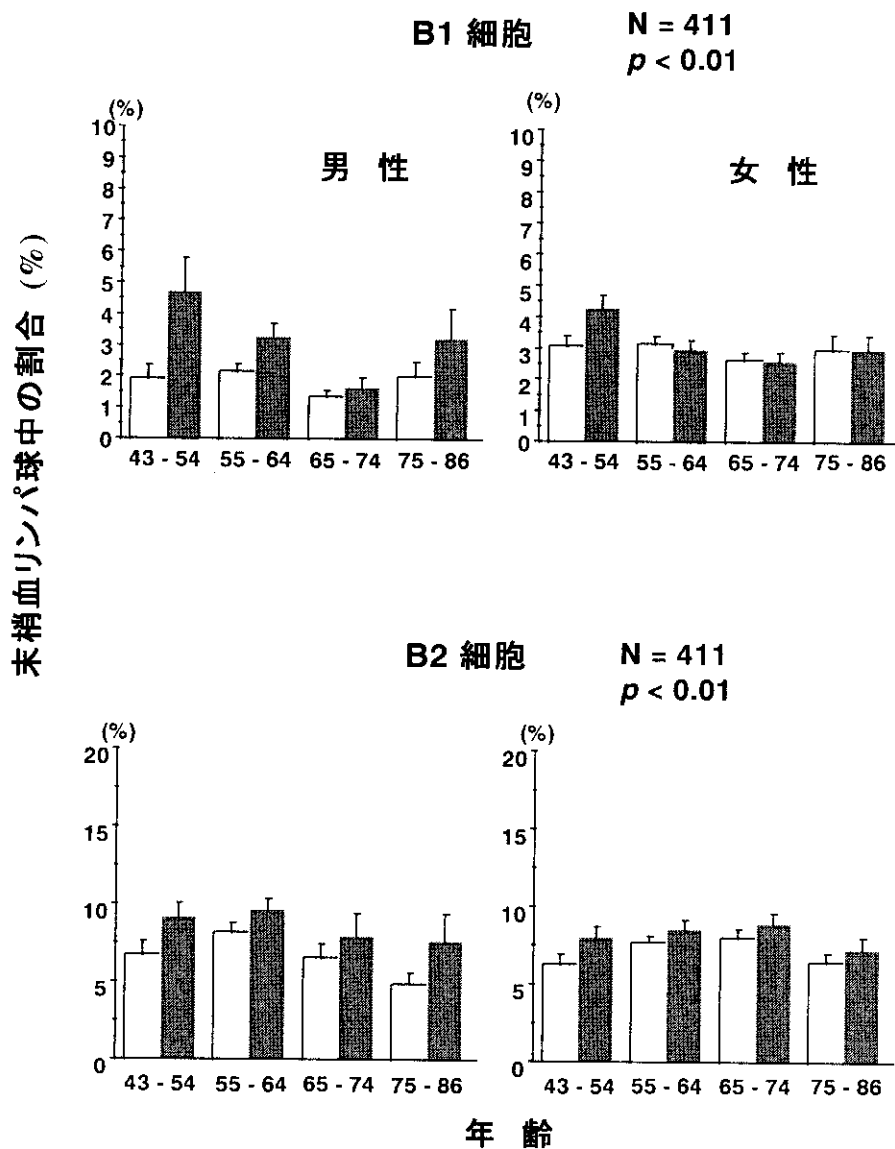


図 3. B 細胞サブセットに及ぼす原爆放射線の影響

白抜き棒グラフは 0.005 Gy 未満の対照群の平均値、灰色棒グラフは 1.5 Gy 以上の高線量被爆者の平均値を示す（文献 5 より改変）。グラフ上の棒線は標準誤差を表す。上段：末梢血リンパ球中の CD5⁺CD20⁺ B1 細胞の割合。下段：末梢血リンパ球中の CD5⁺CD20⁺ B2 細胞の割合。同様の高線量被爆者における B1 および B2 細胞の割合の増加は、CD23⁺CD20⁺ 細胞および CD23⁺CD20⁺ 細胞の割合においても認められた。

免疫系細胞機能に関する原爆放射線の影響

原爆放射線がリンパ球集団の構成に長期間にわたる変化を与えたのは確かなようであるが、では、そのような変化が個体の免疫機能にいかなる影響を及ぼすのであろうか。また、被爆者の血液細胞には染色体異常や体細胞突然変異など遺伝子の損傷を有した細胞が被ばく線量が増加するにつれ高頻度に観察されているが、そのような変異細胞の増多は被爆者の免疫機能の異常の要因となりうるのであろうか。表 1 にまとめて示すように、T リンパ球の細胞性免疫機能は、フィトヘマグルチニン (PHA) に対する応答性⁽⁷⁾、混合リンパ球反応 (MLR)⁽⁸⁾、およびインターロイキン-2 (IL-2) 産生⁽⁹⁾ のいずれにおいても高線量被爆者で低下している。一方、B リンパ球の生体内での機能 (体液性免疫) は、被爆者の血清中の抗体レベルやリウマチ因子陽性率が被ばく線量につれ上昇していることから、原爆放射線により亢進されていると考えられる⁽¹⁰⁾。

このような T リンパ球機能の低下と B リンパ球機能の亢進は、それぞれ末梢血リンパ球中の T リンパ球比率の低下 (特

に CD4 T 細胞比率の低下) と B リンパ球比率の増加⁽⁶⁾ を反映しているように思われる。また、試験管内の NK 細胞活性に原爆放射線の影響は認められておらず⁽¹¹⁾、これも、末梢血リンパ球中の NK 細胞の比率に被ばくによる有意な変化が見られなかったことと良く一致する⁽⁶⁾。以上の知見は、放射線によってもたらされた細胞性免疫の低下や体液性免疫の亢進は、概ねリンパ球集団の構成の変化に負うものである可能性を示唆している。

では、リンパ球集団全体ではなく、一個一個のリンパ球の機能には原爆放射線の影響は全くないのか、T リンパ球の試験管内増殖能および IL-2 産生能について限界希釈解析法を用いて調べてみた⁽⁹⁾。それによると、PHA に応答して増殖可能な T リンパ球の割合には高線量被ばくによっても有意な低下は認められず、高線量被爆者の一個一個の T リンパ球は、染色体異常などの遺伝子損傷を有する確率が高いにもかかわらず、正常な試験管内増殖能を示していると考えられる (図 4 上)。ところが、試験管内で IL-2 産生能有する T リンパ球の割合は高線量被爆者で有意に低下

表 1. リンパ球機能に及ぼす原爆放射線の長期影響

リンパ球サブセット	細胞機能	放射線の影響	文献
T リンパ球	フィトヘマグルチニン(PHA)依存性増殖	低下	7
	混合リンパ球反応(MLR)	低下	8
	IL-2 産生	低下	9
B リンパ球	抗体産生(IgM, IgA)	上昇	10
	リウマチ因子	上昇	10
NK 細胞	K562 細胞傷害	影響なし	11

していた（図4中）。IL-2を産生する細胞は主としてCD4 T細胞であるので、これも高線量被爆者でCD4 T細胞比率が低下していることの反映である可能性がある。そこで、CD4 T細胞あたりのIL-2産生能有する細胞の比率を算出してみると、高線量被爆者でその比率の

有意な低下が見られた（図4下）。このことは、原爆放射線はリンパ球集団の構成に長期的な変化を与えただけでなく、少なくともCD4 T細胞に対しては機能的変化をももたらした可能性を示唆している。

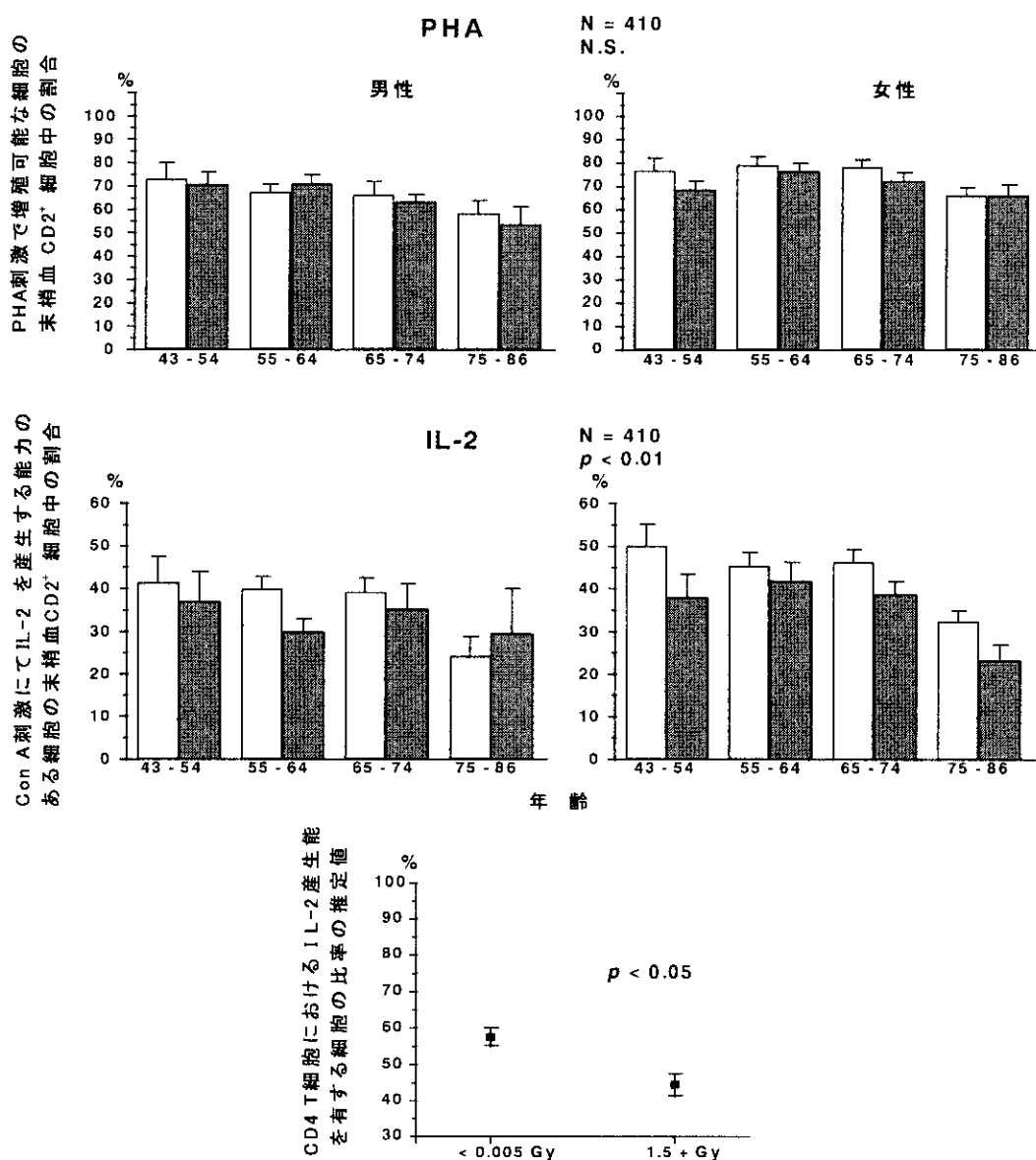


図4. 限界希釈解析法を用いた原爆被爆者末梢血T細胞の機能解析

（文献9より改変）。白抜きの棒グラフは0.005 Gy未満の対照群の平均値、灰色の棒グラフは1.5 Gy以上の高線量被爆者の平均値を示す。グラフ上の棒線は標準誤差を表わす。上段：末梢血CD2陽性細胞中のフィトヘマグルチニン（PHA）刺激で増殖可能なT細胞の割合。中段：末梢血CD2陽性細胞中のコンカナバリンA（Con A）刺激でIL-2産生可能なT細胞の割合。下段：Con A刺激でIL-2産生可能な細胞はすべてCD4 T細胞であると仮定した場合に推定されるCD4 T細胞中のIL-2産生可能な細胞の比率。

原爆放射線による免疫系の変化の機序

リンパ球集団の構成および機能に見られる原爆放射線長期的な影響がどのような機序によるものであるか、以下のように考察してみた。T リンパ球集団の構成の変化については、原爆被爆による免疫系の破壊からのT細胞プールの回復が、T細胞の分化、成熟の過程に異変をきたしたために不十分であった可能性が考えられる(図5)。胸腺におけるT細胞の産生は、出生直後より加齢に

つれて低下することが知られている。したがって、被爆者の免疫系が回復しようとする過程で、胸腺機能の加齢による低下の影響を受け、新たなT細胞の産生が不十分であったと考えられる(図5下)。CD4 T細胞の分化は胸腺に強く依存しているので、この細胞集団の回復が放射線被曝の影響を最も多く受けたものと考えられる。高線量被爆者における末梢血リンパ球中のCD4 T細胞の減損は、主としてCD4⁺CD45RA⁺ナイーブT細胞

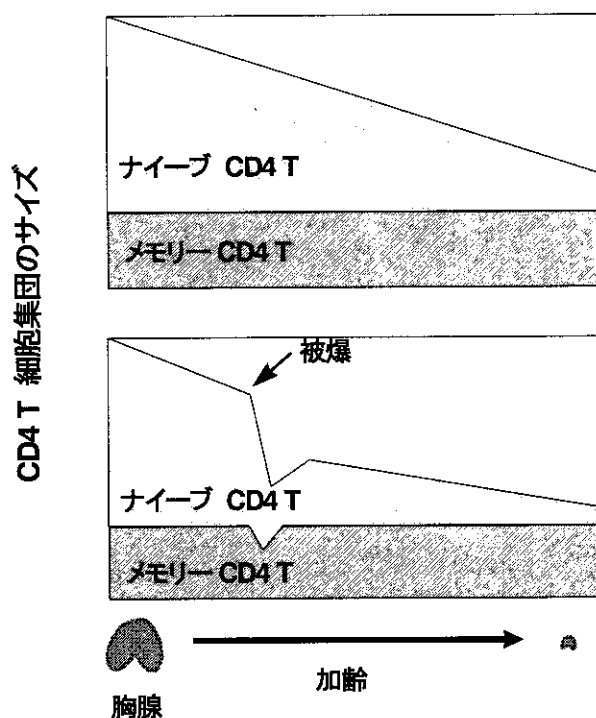


図5. 原爆放射線によるCD4 T細胞プールの低下の機序

上段：通常の場合、T細胞が産生される胸腺は加齢によって退縮するため、ナイーブT細胞プールは年齢とともに減少する。一方、メモリーT細胞プールは胸腺からのT細胞産生とは無関係に長期間維持される。下段：原爆放射線被ばくによって、ナイーブT細胞プール、メモリーT細胞プールいずれも急激に減少する。その後どちらのT細胞プールも徐々に回復するが、ナイーブT細胞プールの回復は加齢による胸腺機能の低下のために不十分であったと考えられる。これに対し、メモリーT細胞プールは元どおりに回復したものと考えられる。

胞のそれによるものである⁽⁵⁾。CD4⁺CD45RA⁺ナイーブT細胞は、胸腺で産生された後まだ抗原刺激を受けていないT細胞であるので、この細胞集団の割合が低下していることは、胸腺でのCD4⁺T細胞の産生が高線量被爆者では被爆後長期にわたって不十分であったことを示している。このようなナイーブCD4⁺T細胞産生の低下は、大量の放射線照射や化学療法後に骨髄移植を行った患者や⁽¹²⁾、放射線治療を行ったホジキン病患者⁽¹³⁾でも長期的に観察されている。したがって、個体の免疫系が破壊された後のCD4⁺T細胞集団の回復は、胸腺機能の加齢による低下によって妨げられると考えられる。一方、CD8⁺T細胞集団では胸腺に依存しない分化経路が存在するので、その回復は胸腺機能の加齢の影響はあまり受けなかったのかもしれない。また、胸腺外で主に分化するCD4⁺CD8⁺αβT細胞集団は、その産生が被ばくによりむしろ増強された可能性が考えられる⁽⁶⁾。

では、被爆者におけるCD4⁺T細胞あたりのIL-2産生能を有する細胞の割合の低下や、B細胞集団の増加および体液性免疫の増強はどうして生じたのであろうか。これらについては上記の胸腺機能の加齢による低下とは別の機序を考えなければならない。著者らは、被爆者のこのような免疫学的変化が、放射線によるヘルパーT細胞機能の偏向によって生じたのではないかという仮説を提唱している⁽¹⁴⁾。ナイーブCD4⁺ヘルパーT細胞は抗原刺激を受けた後、機能的に異なるTヘルパー1型(Th1)とTヘルパー2型(Th2)に分化することが

知られている(図6)。Th1はIL-2やインターフェロン-γ(IFN-γ)などのサイトカインを産生し、キラーT細胞の行う細胞性免疫を増強する。一方、Th2はIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、およびIL-13などのサイトカインを産生し、B細胞の行う体液性免疫を増強する。Th1とTh2はお互いに制御しあうことにより免疫応答の恒常性を維持している。原爆被爆者では、Th1型サイトカインのIL-2を産生しうるCD4⁺T細胞の割合が低下し体液性免疫が亢進していることから、Th1とTh2のバランスがTh2優位に傾いているのではないかと考えられる。動物実験では、放射線照射によってTh2に偏ったサイトカイン産生が誘導されることが知られている⁽¹⁵⁻¹⁹⁾。原爆放射線によって誘導されたTh2優位の免疫応答とそれに伴うTh1介在性の細胞性免疫の低下が、潜在ウイルスや細胞内感染細菌の活動を十分に制御できなかったために、今日までそれらの感染をくすぶらせ(後述)、Th2に傾いた状態を継続させているのかもしれない。また、胸腺外で分化したCD4⁺CD8⁺αβT細胞はTh2型のIL-4やIL-5を主に産生することが知られているので、被爆者におけるこの細胞集団の増加もTh2優位の免疫応答に関係している可能性がある。実際に被爆者でTh1/Th2不均衡が長期に継続しているのであれば、それは被爆者の健康に影響を及ぼしてきた可能性が高い。今後、被爆者のTh1/Th2バランスをCD4⁺ヘルパーT細胞の細胞マーカーやサイトカイン産生を詳しく調べることによって評価し、この仮説を検証する必要がある。

先に述べた胸腺の退縮による新たな CD4 T 細胞産生の低下と、その後に述べた CD4 T 細胞の機能的不均衡はどのように関係するのであろうか。被爆によりナイーブ CD4 T 細胞プールが縮小すると（図 5）、新たに生体に侵入してきた抗原に対する免疫応答の増強が困難になると考えられる。いいかえれば、異物を攻撃する予備軍であるナイーブ CD4 T 細胞が少なくなると、前線の Th1、Th2 は補強が乏しいまま戦わなければならなくなる。既に述べたように、放射線によって Th2 に偏ったサイトカイン産生

が誘導されるので、その際の Th1 の免疫応答は Th2 のそれに比べてかなり劣るであろう。したがって、被爆による CD4 T 細胞産生の低下は、放射線によって誘導された Th1/Th2 不均衡をさらに増幅した可能性がある。原爆被爆者の多くは、放射線によってリンパ球が減少した状態で、被爆による火傷や外傷とそれに伴う感染を受けたと推察される。被爆後初期の細胞性免疫の大幅な低下は、新たに供給される CD4 T 細胞の不足と Th2 優位の免疫応答のために、長い間回復されなかったのかもしれない。

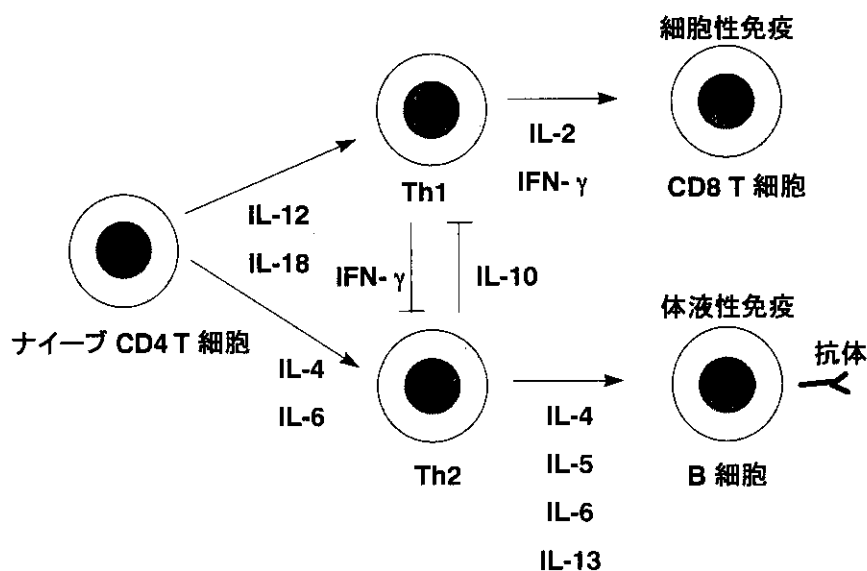


図 6. CD4 T 細胞（ヘルパーT 細胞）の機能的分化

ナイーブ CD4 T 細胞は抗原刺激を受けた後、機能的に異なるヘルパーT 細胞 1 型 (Th1) とヘルパーT 細胞 2 型 (Th2) に分化する。Th1 への分化は IL-12 や IL-18 によって、Th2 への分化は IL-4 や IL-6 によって促進される。Th1 と Th2 はそれぞれインターフェロン- γ (IFN- γ) あるいは IL-10 によってお互いを抑制しあう。Th1 は IL-2 や IFN- γ を産生して CD8 T 細胞の活性化を促し、細胞性免疫を行う。Th2 は IL-4、IL-5、IL-6 などを産生して B 細胞の分化と抗体産生（体液性免疫）を促進する。原爆被爆者では、被爆後のヘルパーT 細胞の機能的分化が Th2 優位であったために、細胞性免疫が低下し体液性免疫は逆に亢進するという免疫学的不均衡が誘導された可能性が示唆されている。

免疫学的変化と疾患の関連性

原爆放射線被ばくによってもたらされた免疫系の長期的変化は被爆者の疾患発生にどのような影響を及ぼすのであろうか（表 2）。生体の免疫の指令塔である CD4 ヘルパー T 細胞の産生低下は、この司令官細胞集団の抗原認識の多様性、いいかえれば、病原菌など体の外から侵入してくる異物を見極めて排除する能力や、生体自身の抗原（自己抗原）を誤って異物と判断して攻撃しないように抑制する能力を減弱させる。また、Th1/Th2 バランスが Th2 優位に傾いた場合には、細胞性免疫の低下のためにウイルスや細胞内感染細菌が原因となる疾患に罹りやすくなる。がんに対する抵抗性も低下する可能性がある。これらの観点に基づき、被爆者の感染免疫、自己免疫、および腫瘍免疫について以下に述べる。

感染免疫

ウイルスは宿主の細胞内に侵入しそ

う場で増殖する。ウイルスに対する抗体が存在しても抗体は細胞内に潜伏しているウイルスを攻撃できないので、免疫系がウイルスを排除するためにはウイルスが感染している細胞をその細胞ごと殺す必要がある。ウイルスに対する宿主の免疫応答が Th2 優位に傾いた場合には、抗体産生は強く行われるもののウイルス感染細胞を殺す細胞性免疫が十分に働かず、潜在ウイルスの活動が高まると考えられている。

Epstein-Barr (EB) ウイルスはほとんどすべての日本人が生後初期に感染する潜在ウイルスである。したがって大多数の被爆者では、被爆以前よりこのウイルスの感染があったと推察されるが、このウイルスに対する免疫応答を調べてみると、EB ウイルスが再活性化している時に産生される early antigen (EA) に対する抗体を高レベルで有している例が被爆者でより多く見られた（図 7 上）⁽²⁰⁾。また、EA に対する抗体の高かった被爆者では、EB ウイルスに感染

表 2. 原爆放射線被ばくによる免疫系の変化と疾患の関連性

観察された免疫系の変化	放射線影響の機序	考えられる疾患関連性	参考文献
ナイーブ CD4 T 細胞の減少	加齢による胸腺機能の低下による被爆後の CD4 T 細胞産生の低下	T リンパ球の抗原認識の多様性が低下したための自己免疫疾患の発生	5、6、29
胸腺外分化 T 細胞の増加			
B 細胞の増加と抗体産生の亢進		肝炎ウイルスなどによる感染性疾患の増加	3、4、20 21、22、23 27、28
細胞性免疫の低下	ヘルパー T 細胞の機能的変化 (Th1/Th2 バランスの Th2 優位への偏向)	細胞内感染微生物の感染が原因と考えられる心臓血管疾患の増加	
IL-2 産生能を有する CD4 T 細胞の減少			
抗ウイルス免疫の低下		がんリスクの増加	

した自己の B 細胞を殺す T 細胞の頻度が少なくなっていた (図 7 下) ⁽²¹⁾。この結果は、原爆被爆者では EB ウイルスに対する体液性免疫は働いているにもかかわらずそれに対する細胞性免疫は不十分であり、EB ウイルスの再活性が起りやすくなっていることを示している。ウイルスに対する免疫の Th1/Th2 バランスが Th2 優位に傾いたと考えられる一例である。

原爆被爆者のウイルス免疫の低下は肝炎ウイルスについても示唆されている。すなわち、B 型肝炎ウイルスのキャリアーが被爆者でより多く見られており ⁽²²⁾、また C 型肝炎ウイルスに感染している人の中で、被ばく線量の高い人ほど肝疾患を発生している人の割合が高くなる傾向が明らかにされている ⁽²³⁾。これらについても肝炎ウイルスに対する細胞性免疫の低下がその活動を助長

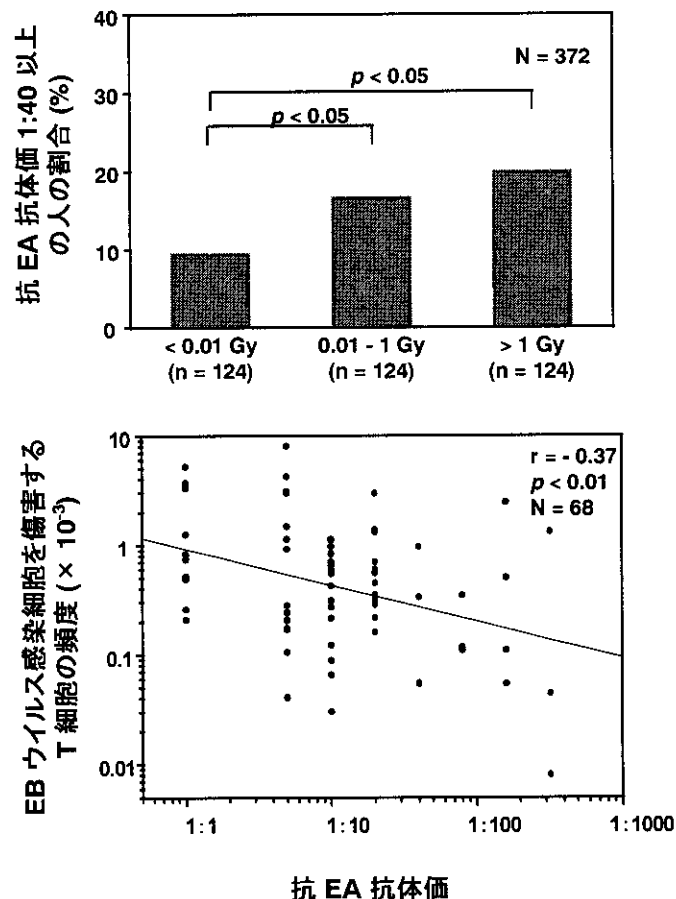


図 7. 原爆被爆者の Epstein-Barr (EB) ウイルスに対する免疫

上段：EB ウイルスが生体内で活性化している時に産生される early antigen (EA) に対する抗体価が 1 : 40 以上の高値を示す人の割合 (文献 20 より改変)。下段：EB ウイルスに感染した B 細胞を傷害する能力のある T 細胞の末梢血リンパ球中の頻度と、抗 EA 抗体価との相関 (文献 21 より改変)。

していると考えられる。

近年の疫学的研究や解剖病理学的研究により、心臓血管疾患にクラミジア・ニューモニエやヘリコバクター・ピロリのような細胞内感染細菌、あるいはサイトメガロウイルスの感染が関与している可能性が示唆されている⁽²⁴⁻²⁶⁾。原爆被爆者では心臓血管疾患による死亡者の増加や罹患率の上昇が明らかにされている^(3, 4, 27)。そこで、被爆者の免疫系の変化と心臓血管疾患の発生に何らかの関連性があるか検討するために、放影研の健康調査集団で心筋梗塞になったことのある人の免疫学的パラメーターについて調べてみた⁽²⁸⁾。その結果、心筋梗塞の既往歴のある人は、末梢血リンパ球中の CD4 T 細胞の割合が心筋梗塞の既往歴のない人のそれに比べて有

意に低いことが明らかになった（図 8）。このことは、CD4 T 細胞産生の低下あるいは機能的変化（Th1/Th2 バランスの変化）が原爆被爆者に発生する心臓血管疾患の一部に関わった可能性を示唆する。ただし、上記の感染性微生物に対する免疫について原爆被爆者での調査が行われていないので、原爆放射線が実際にこれらの微生物感染に対する免疫応答能を変化させたために心臓血管疾患の発生リスクを高めたかについては、今後の研究を待たなければならない。

自己免疫

現在までで原爆被爆者において発生の増加が認められている自己免疫疾患は、長崎の原爆被爆者における自己免疫性甲状腺機能低下症のみである⁽²⁹⁾。も

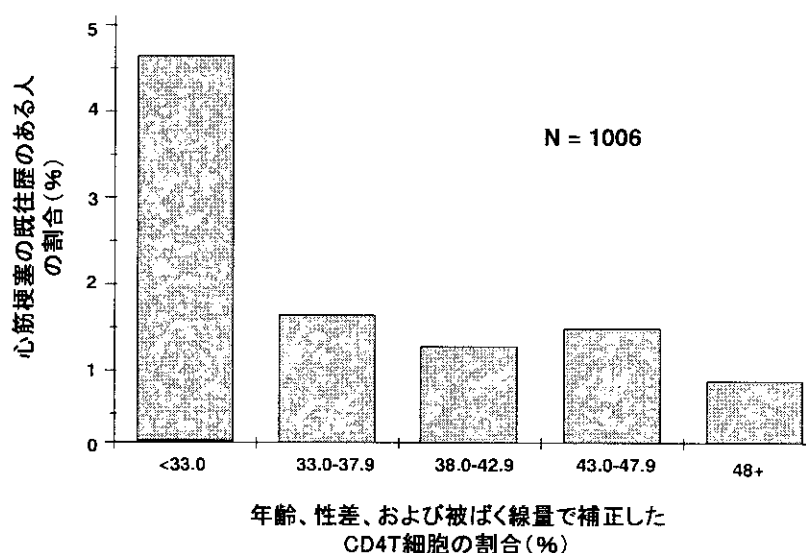


図 8. 原爆被爆者における心筋梗塞の発生と末梢血リンパ球中の CD4 T 細胞比率との関連性（文献 28 より改変）

CD4 T 細胞比率を測定した被爆者 1,006 名のうち 18 名が心筋梗塞の既往歴を有していた。CD4 T 細胞比率は 66 歳の非被ばく男性の値に対して補正した。ロジスティック回帰解析によると、CD4 T 細胞比率の 10% 増加における心筋梗塞既往のオッズ比は 0.54（95% 信頼区間：0.30-0.94）であった。すなわち、心筋梗塞の既往がある人は既往がない人に比べて末梢血リンパ球中の CD4 T 細胞比率が低い。

し原爆被爆者で Th1/Th2 バランスが Th2 優位にシフトしているのであれば、Th2 優位の免疫応答は自己免疫に対して抑制的に働くと考えられているので、限られた自己免疫疾患しか原爆被爆者では発生し得ないとしても不思議ではない。しかしながら、先に述べたように CD4 ヘルパー T 細胞産生の低下は自己抗原に対する反応を抑制する能力を減弱させると考えられるので、この細胞集団の低下は自己免疫のリスクを増大している可能性がある。一般的に、微生物感染が自己免疫疾患の発生に関与している可能性も示唆されている。また、放射線は遺伝子を傷害することによって変異細胞の出現を増大させ、その自己の変異細胞に対する免疫応答を惹起する可能性がある。チェルノブイリ原発事故被災者の甲状腺がんでは、がん遺伝子 *RET/PTC* の再構成が高頻度で検出されている⁽³⁰⁾。興味深いことには、自己免疫性甲状腺機能低下症である橋本氏病の組織でもこの遺伝子の再構成が高率で認められており⁽³¹⁾、原爆放射線による *RET/PTC* の再構成が腫瘍のみならず、場合によっては、異物としての *RET/PTC* 蛋白質に対する免疫応答とそれによる甲状腺炎を誘発したとも推察できる。すなわち、放射線で誘発される甲状腺がんと自己免疫性甲状腺機能低下症には、同一の分子機構が関与しているのかもしれない。今後の甲状腺疾患発生機序の解析が、その他の自己免疫疾患発生におよぼす放射線の影響の解明とともに期待される。

腫瘍免疫

放射線被ばくによって白血病やがんが発生する機構として現在広く受け入

られているのは、放射線が細胞のがん遺伝子やがん抑制遺伝子を直接傷害するか、あるいは細胞にそのような遺伝子の突然変異が起こりやすい状態（遺伝的不安定）を誘導することによって、細胞をがん化するのであらうと考えられている。このがんの発生機構において生体の免疫系が関与しうるか否かについてはいまだ明確な解答は得られていない。しかしながら、個体の T 細胞は腫瘍細胞の産生する抗原（腫瘍抗原）を主要組織適合複合体（MHC）に提示された抗原ペプチドとして認識することができる。このことは *bcr/abl*, *p53*, *p21ras*, *her-2/neu* などのがん遺伝子やがん抑制遺伝子の産物を標的抗原とした研究で明らかにされている^(32,33)。また、胃がんや肝臓がんの発生に関与するとされる EB ウイルスや肝炎ウイルスの活動も免疫系の制御を受けている。したがって、被爆者に認められる免疫系の変化、特に T 細胞機能の変化がこのような腫瘍抗原あるいは腫瘍ウイルスに対する免疫反応に影響を及ぼし、がんの発生に関与したか否かを明らかにする必要がある。具体的には、被爆者の肝臓がん組織で突然変異頻度の上昇が認められた *p53* や⁽³⁴⁾、肝疾患の発生に放射線との相乗効果が観察された C 型肝炎ウイルス⁽²³⁾ に対する T 細胞の応答に、放射線の影響や肝がん発生との関連性が見いだされるかなどといった点を検討していくべきであらう。

おわりに

1999 年 3 月、放影研で、“T 細胞機能と疾患発生：将来の原爆被爆者の免疫学研究へ向けて”と題して日米の免疫学者が参加してワークショップが開催さ

れた⁽¹⁴⁾。これまでの原爆被爆者の免疫学研究の業績を基礎に、放影研の免疫学研究者は、原爆放射線被曝がヘルパーT細胞が司る免疫応答を Th2 優位に偏らせたという仮説を提案した。また、このような長期にわたる T 細胞機能のバランスの偏りが、感染性疾患、自己免疫疾患、がんなど、放射線の影響が示唆されている様々の疾患をもたらす可能性を提唱した。この仮説は近い将来検証されるであろう。このような研究と長期にわたる臨床医学的および疫学的フォローアップにより、放射線によって誘発された免疫系の変化がどのように被爆者の疾患発生に関与してきたかを明らかにできるかもしれない。

参考文献

1. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Nonaka H, Thompson DE, Soda M, Mabuchi K. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994;137(Suppl):S68-97
Published erratum appears in *Radiat Res* 1994;139:129.
2. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996;146: 1-27.
3. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Hoel DG. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 3. Noncancer mortality based on the revised doses (DS86). *Radiat Res* 1992;130: 249-66.
4. Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part II. Noncancer mortality: 1950-1990. *Radiat Res* 1999;152: 347-89.
5. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Suzuki T, Nakashima E, Kodama K, Seyama T. Flow cytometry measurements of subsets of T, B and NK cells in peripheral blood lymphocytes of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1998;150: 227-36.
6. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Hirai Y, Fujita S, Akiyama M. Increased frequency of CD4-8-T cells bearing T-cell receptor alpha beta chains in peripheral blood of atomic bomb survivors exposed to high doses. *Radiat Res* 1994;139: 67-72.
7. Akiyama M, Yamakido M, Kobuke K, Dock DS, Hamilton HB, Awa AA, Kato H. Peripheral lymphocyte response to PHA and T cell population among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1983;93: 572-80.
8. Akiyama M, Zhou OL, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Kohno N, Akiba S, Delongchamp RR. Age and dose related alteration of in vitro mixed lymphocyte culture response of blood lymphocytes from A-bomb survivors. *Radiat Res* 1989;117: 26-34.

9. Kusunoki Y, Hayashi T, Morishita Y, Yamaoka M, Maki M, Hakoda M, Kodama K, Bean MA, Kyoizumi S. T-cell responses to mitogens in atomic-bomb survivors: A decreased capacity to produce interleukin-2 characterizes the T cells of heavily-irradiated individuals. (RERF MS 18-99) 1999. Submitted for journal publication.
10. Fujiwara S, Carter RL, Akiyama M, Akahoshi M, Kodama K, Shimaoka K, Yamakido M. Autoantibodies and immunoglobulins among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1994;137: 89-95.
11. Bloom ET, Akiyama M, Korn EL, Kusunoki Y, Makinodan T. Immunological responses of aging Japanese A-bomb survivors. *Radiat Res* 1988;116:343-55.
12. Mackall CL, Hakim FT, Gress RE. T-cell regeneration: all repertoires are not created equal. *Immunol Today* 1997;18:245-51.
13. Watanabe N, De Rosa SC, Cmelak A, Hoppe R, Herzenberg LA, Roederer M. Long-term depletion of naive T cells in patients treated for Hodgkin's disease. *Blood*. 1997; 90:3662-72.
14. Kusunoki Y, Hayashi T, Hamatani K, Kyoizumi S. T-cell function and disease development: Implications for future immunological studies involving A-bomb survivors (Report of the RERF Immunology Workshop, March 10-11, 1999, Hiroshima), 1999; RERF CR 1-99.
15. Bass H, Mosmann T, Strober S. Evidence for mouse Th1- and Th2-like helper T cells in vivo. Selective reduction of Th1-like cells after total lymphoid irradiation. *J Exp Med* 1989;170: 1495-511.
16. Broski AP, Halloran PF. Tissue distribution of IL-10 mRNA in normal mice. Evidence that a component of IL-10 expression is T and B cell-independent and increased by irradiation. *Transplantation* 1994;57: 582-92.
17. Buttner C, Skupin A, Reimann T, Rieber EP, Unteregger G, Geyer P, Frank KH. Local production of interleukin-4 during radiation-induced pneumonitis and pulmonary fibrosis in rats: macrophages as a prominent source of interleukin-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17: 315-25.
18. Haveman J, Geerdink AG, Rodermond HM. TNF, IL-1 and IL-6 in circulating blood after total-body and localized irradiation in rats. *Oncol Rep* 1998;5: 679-83.
19. Westermann W, Schöbl R, Rieber EP, Frank K-H. Th2 cells as effectors in postirradiation pulmonary damage preceding fibrosis in the rat. *Int J Radiat Biol* 1999;75: 629-38.
20. Akiyama M, Kusunoki Y, Kyoizumi S, Ozaki K, Mizuno S, Cologne JB. Study of the titers of anti-

- Epstein-Barr virus antibodies in the sera of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1993;133: 297-302.
21. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Fukuda Y, Huang H, Saito M, Ozaki K, Hirai Y, Akiyama M. Immune responses to Epstein-Barr virus in atomic bomb survivors: study of precursor frequency of cytotoxic lymphocytes and titer levels of anti-Epstein-Barr virus-related antibodies. *Radiat Res* 1994;138: 127-32.
 22. Neriishi K, Akiba S, Amano T, Ogino T, Kodama K. Prevalence of hepatitis B surface antigen, hepatitis Be antigen and antibody, and antigen subtypes in atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1995;144: 215-21.
 23. Fujiwara S, Kusumi S, Cologne JB, Akahoshi M, Kodama K, Yoshizawa H. Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic bomb survivors. 1999; *RERF MS* 7-99, Submitted for journal publication.
 24. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections. *APMIS* 1995;103: 769-96.
 25. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, J. Huttunen K, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2: 983-6.
 26. Davidson M, Kuo CC, Middaugh JP, Campbell LA, Wang SP, Newman WP3rd, Finley JC, Grayston JT. Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1998;98: 628-33.
 27. Kodama K, Fujiwara S, Yamada M, Kasagi F, Shimizu Y, Shigematsu I. Profiles of non-cancer diseases in atomic bomb survivors. *World Health Stat Q.* 1996;49:7-16.
 28. Kusunoki Y, Kyoizumi S, Yamaoka M, Kasagi F, Kodama K, Seyama T. Decreased proportion of CD4 T cells in the blood of atomic bomb survivors with myocardial infarction. *Radiat Res* 1999;152:539-43.
 29. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, Yokoyama N, Izumi M, Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA* 1994;272: 364-70.
 30. Ito T, Seyama T, Iwamoto KS, Mizuno T, Tronko ND, Komissarenko IV, Cherstovoy ED, Satow Y, Takeichi N, Dohi K, *et al.* Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident. *Lancet* 1994;344: 259.
 31. Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, Kundu N, Santoro M, Fusco A, Mulhaupt H, Atkins JP, Rosen MR, Keane WM, Rothstein JL.

Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. Laryngoscope 1997;107: 95-100.

32. Pardoll DM. Cancer vaccines. Immunol Today 1993;14:310-6.
33. Boon T, Cerottini JC, van den Eynde B, van der Bruggen P, van Pel A. Tumor antigens recognized by T lymphocytes. Annu Rev Immunol 1994;12: 337-65
34. Iwamoto KS, Mizuno T, Tokuoka S, Mabuchi K, Seyama T. Frequency of p53 mutations in hepatocellular carcinomas from atomic bomb survivors. J Natl Cancer Inst 1998;90:1167-8.