

放射線と免疫・ストレス・がん

目 次

まえがき・1

■ 序 章 放射線の生物影響研究と免疫研究のあゆみ ————— 19

1. 放射線の生物影響理解のための基礎知識・19
2. 免疫学研究の歴史概観・26

■ 第1章 免疫系のしくみと免疫系を構成する細胞群 ————— 31

はじめに・31

- 1. 自然免疫と獲得免疫 33
- 2. 免疫系を構成する体液性因子と細胞群 35
 - 1) 自然免疫における体液性因子と獲得免疫における抗体・35
 - 2) 免疫系を構成する細胞群・37
 - 3) 免疫細胞表面の CD マーカー・42
 - 4) サイトカインとその特性・42
- 3. 免疫細胞による異物認識と異物排除のしくみ 46
 - 1) 自然免疫における異物認識受容体・46
 - 2) リンパ系細胞による抗原認識と MHC クラス I およびクラス II 分子・54
 - 3) NK 細胞の機能と“自己・非自己”の識別・57
 - 4) NKT 細胞の機能と抗原認識・60
 - 5) T 細胞および B 細胞による抗原認識のしくみ・62
 - (1) T、B 細胞の抗原受容体とその多様性の起源・62
 - (2) 免疫グロブリン遺伝子の構造と遺伝子再構成・62
 - (3) T 細胞の抗原受容体遺伝子の構造と遺伝子再構成・67
 - 6) 獲得免疫応答における細胞間の相互作用・68
 - (1) 抗原提示細胞と T 細胞および B 細胞・68
 - (2) T 細胞の抗原認識における MHC 拘束性・69
 - (3) 胸腺における T 細胞の 2 段階の選択；正の選択と負の選択・71
- 4. 自己トレランス：T 細胞が「自己」の体構成成分に反応しないしくみ 74

5. リンパ球の再循環とホーミング受容体、ケモカインおよびケモカイン受容体	75
(1) リンパ球の再循環・75	
(2) ケモカインとケモカイン受容体・76	
6. 細胞間相互作用における共刺激分子	78
7. T 細胞の機能発現における多様性と可塑性	78
(1) ヘルパー T 細胞の機能的亜群；Th1 細胞と Th2 細胞・78	
(2) 新しいヘルパー T 細胞亜群；Th9、Th17、Th22 および Tfh 細胞・81	
(3) Th 細胞の分化と極性化のメカニズム・83	
(4) 制御性 T (Treg) 細胞・84	
(5) キラー T 細胞の機能的亜群；Tc1 細胞と Tc2 細胞・88	
8. NKT 細胞が産生するサイトカインの多様性とその免疫学的役割	89
まとめ・89	
引用文献・91	

第2章 免疫応答における細胞増幅と免疫記憶および 免疫応答の修飾要因 103

はじめに・103	
1. 鋳型説による抗体産生理論のドグマへの Burnet の挑戦： 免疫記憶と抗体産生細胞の増殖	104
2. 獲得免疫応答における免疫細胞のダイナミックス	107
1) 抗体産生応答における細胞増幅・107	
2) ウイルス感染に対する免疫応答におけるエフェクター T 細胞の増幅・110	
3) 免疫記憶は免疫担当細胞の数の増加をもたらす・115	
4) 免疫記憶成立の過程で起こる免疫細胞の質的变化・116	
(1) 免疫刺激後における B 細胞抗原受容体遺伝子の体細胞超突然変異と親和性 成熟・116	
(2) ウイルス感染に対する免疫記憶；メモリー B 細胞とメモリー T 細胞の寿命・117	
(3) メモリー CD4 ⁺ T 細胞とメモリー CD8 ⁺ T 細胞の質的なちがい・120	
(4) メモリー CD8 ⁺ T 細胞における遺伝子発現のエピジェネティクス・123	
(5) 免疫記憶の貯蔵庫としての骨髄・127	
3. 免疫応答能力に及ぼす遺伝、環境ストレスおよび加齢・老化の影響	128
1) 免疫応答の遺伝的制御・128	
(1) 免疫応答能力の個体差に及ぼす遺伝的要因・128	
(2) NK 細胞活性の個体差とその遺伝的背景・128	
(3) 獲得免疫応答の遺伝的制御・130	
A. MHC に拘束された免疫応答能力の個体 / 系統差・130	
B. 抗体産生高応答系および低応答系マウス・134	
C. 炎症反応を制御する遺伝子群・136	
2) 免疫活性に及ぼす年齢の影響；免疫系の発生、加齢、老化・136	
まとめ・142	
引用文献・143	

■ 第3章 放射線と免疫 (1) 免疫系への放射線の影響研究の歴史と免疫系における線量反応 153

はじめに・153

- 1. 放射線の生物影響評価のための基礎知識 153
 - 1) 放射線の線量単位・153
 - 2) ほ乳類細胞の放射線感受性のパラメータ；生存率曲線、 D_q および D_0 線量・155
 - 3) 放射線の生物作用における線量率効果・157
- 2. 放射線と免疫に関する初期の研究 (1903～1942) 158
 - 1) 造血・リンパ系細胞への放射線の影響・158
 - 2) 抗体産生に及ぼす放射線の影響・158
 - 3) 細胞性免疫に及ぼす放射線の影響；JB Murphy らの研究・160
 - (1) 免疫系の個体発生と移植免疫の放射線感受性・161
 - (2) X 線のリンパ球に及ぼす作用・163
 - (3) 腫瘍移植抵抗性とリンパ球数との関係・164
 - (4) 自家腫瘍の放射線治療におけるリンパ球の役割・165
 - (5) 結核症に対する抵抗性とリンパ球・166
 - (6) Murphy らの研究の評価・167
 - (7) 移植がん研究の免疫生物学的意味・171
- 3. 放射線の免疫系への影響研究とその免疫生物学への貢献 172
 - 1) 1942 年以降における放射線の生物影響研究の展開・172
 - 2) 造血・免疫系への放射線の影響・173
 - (1) 造血系への放射線の影響と骨髓死・173
 - (2) 放射線照射と細菌による感染死との時間的關係・178
 - (3) 抗体産生応答への放射線の影響・180
 - A. 一次応答と二次応答の放射線感受性のちがい・180
 - B. 放射線照射による抗体産生応答の増強・182
 - C. 抗体産生応答の放射線感受性；線量反応の定量的解析・182
 - D. 免疫応答の放射線感受性の系統差・185
 - E. 成熟した抗体産生細胞の放射線抵抗性・187
 - (4) 遅延型過敏反応に及ぼす放射線の影響・188
 - (5) 同種移植拒絶反応に及ぼす放射線の影響・188
 - (6) ウイルス感染抵抗性への放射線の影響・190
 - A. ウイルス感染に対する抵抗性のメカニズムの多面性・190
 - B. ウイルス感染によるインターフェロンと抗体産生への放射線の影響・191
 - C. フレンド白血病ウイルスで誘発される白血病発症に及ぼす放射線の影響・195
 - 3) 免疫系細胞の放射線感受性・197
 - (1) マクロファージおよび抗原提示細胞への放射線の影響・197
 - (2) リンパ系細胞の放射線感受性・199
 - A. リンパ球およびリンパ組織の放射線感受性・199
 - B. T、B 細胞および T 細胞亜群の放射線感受性・202
 - C. NK 細胞および NKT 細胞の放射線感受性・205
 - D. 放射線照射後の Th1/Th2 バランスの制御における NK および NKT 細胞の役割・208

(3) マイトゲンあるいは抗原で活性化された T 細胞の放射線抵抗性・211	
A. T 細胞の PHA に対する増殖応答の放射線感受性と PHA 刺激による放射線抵抗性の獲得・211	
B. 免疫記憶 T 細胞の放射線抵抗性・215	
(4) 制御性 T 細胞の放射線感受性・219	
(5) リンパ球の再循環と局所照射の免疫系への影響・221	
4. 免疫のしくみを探るツールとしての放射線	225
1) 免疫担当細胞はリンパ球であることの実験的証明・225	
2) 生体内培養法による抗体産生のキネティクスの解析・226	
3) 抗体産生応答におけるヘルパー T 細胞と B 細胞の協同作用の発見・227	
4) 骨髄キメラの利用・228	
まとめ・228	
引用文献・229	
第 4 章 放射線と造血幹細胞移植	243
はじめに・243	
1. 骨髄移植研究の歴史	244
1) 骨髄移植研究前史 (1940 年代前半)・244	
2) 骨髄移植研究の黎明期 (1949 ~ 1954 年)・244	
3) 骨髄移植研究の興隆期 (1955 ~ 1959 年)・245	
4) オークリッジ国立研究所と骨髄移植研究・248	
5) 骨髄移植の臨床応用への悲観論と新しい基礎研究の展開 (1960 ~ 1967 年)・251	
6) HLA 型適合個体間での同種骨髄移植のはじまり (1968 ~ 1975 年)・253	
7) 人における骨髄移植の普及と適応症例の拡大期 (1976 ~ 1986 年)・254	
8) 造血幹細胞移植最近の進歩 (1987 年 ~ 現在)・258	
2. 放射線被ばく事故時における高線量被ばく者への骨髄・造血幹細胞移植適用上の問題点	263
3. 同種骨髄移植後における免疫系の回復とその異常	267
4. 同種造血幹細胞移植による白血病治療のメカニズム	270
1) 同種造血幹細胞移植における GVH 反応と GVH 病・270	
2) 白血病治療における GVH および GVL 効果に関するモデル実験・274	
3) 同種骨髄移植治療を受けた白血病患者における GVL 効果の証拠・277	
5. 骨髄・造血幹細胞移植後長期生存者の晩発性障害	279
6. T 細胞の MHC 拘束性決定のメカニズム：骨髄キメラマウスの貢献	281
1) 骨髄キメラマウスにおける免疫系の回復と T 細胞が示す H-2 拘束性・281	
2) H-2 コンジュニクスの H-2 完全不適合の同種骨髄キメラの免疫機能・285	
3) T 細胞の MHC 拘束性決定における胸腺上皮細胞および骨髄由来細胞の役割・290	
まとめ・296	
引用文献・297	

■ 第5章 放射線と免疫 (2) 造血免疫系への放射線の晩発性影響と放射線ホルミシス ————— 311

はじめに・311

■ 1. 放射線被ばく後における免疫系の回復と晩発性影響 312

- 1) 実験動物における放射線による免疫系の障害と回復および晩発性影響・312
 - (1) 骨髄における造血系幹細胞と T 細胞産生母地としての胸腺への影響・313
 - (2) ビーグル犬における放射線連続照射が造血系に及ぼす影響・318
 - (3) マウス脾細胞のマイトゲンに対する増殖応答への影響・320
 - (4) マウスの抗体産生およびキラー T 細胞応答への影響・322
 - (5) マウスの腫瘍免疫活性への影響・324
 - (6) マウスの放射線被ばく後の免疫系の回復に及ぼす被ばく時年齢の影響・325
- 2) 人における放射線の免疫系への長期的影響・326
 - (1) 原爆被爆者における免疫系への影響・326
 - (2) チェルノブイリ原発事故における放射線被ばく者の免疫系への影響・330

■ 2. 放射線ホルミシスと低線量放射線の免疫系への影響 334

- 1) 放射線ホルミシス・334
- 2) 低線量放射線による免疫細胞の活性化とそのメカニズム・336
 - (1) 好中球の呼吸爆発と免疫細胞の活性化における活性酸素とグルタチオンの役割・336
 - (2) 比較的低線量の放射線はマウスの脾細胞の抗酸化機能を活性化・338
 - (3) 低線量放射線によるサイトカインの誘導・339
 - (4) 比較的低線量の放射線照射による細胞内グルタチオンの誘導と腫瘍免疫の亢進・341
 - (5) 比較的低線量の放射線による炎症性疾患の改善 / 治癒・342
 - (6) 低線量率での長期連続照射によって誘導される発がん抵抗性・344
 - (7) 低線量率での連続照射条件下での免疫系の活性化・345
 - (8) 低線量率で長期間連続照射されたマウスの寿命およびがん発生率・347
 - (9) 低線量放射線に対する適応応答における遺伝的背景の影響・348

まとめ・350

引用文献・351

■ 第6章 がんと免疫監視・放射線治療と免疫 ————— 361

はじめに・361

■ 1. がんと免疫 363

- 1) がん免疫研究の歴史・363
- 2) がんに対する免疫監視と発がん過程における免疫細胞と標的組織との相互作用・365
 - (1) Burnet のがんに対する免疫監視説・365
 - (2) がんの免疫編集 (抗原選別)・367
 - (3) 炎症とがん：がんの発生とその制御のメカニズム・369
 - A. 発がんにおける炎症反応と制御性 T 細胞の役割・369
 - B. 発がんにおける炎症性サイトカインの役割・376
 - C. 炎症の発生における *TLR4* 遺伝子の役割・380

D. 炎症の進行過程におけるがん関連遺伝子の変異発生のメカニズム・386	
(4) NKG2D 受容体を介した異常細胞感知と排除のメカニズム・386	
A. NK 細胞によるストレスを受けた細胞の認識と発がん抑制のメカニズム・386	
B. $\gamma\delta$ T 細胞による免疫監視・390	
(5) 紫外線による皮膚がんの発生と制御性 T 細胞・392	
■ 2. 担がん個体におけるがん免疫応答：正の免疫応答と負の免疫応答 ……………	394
1) 腫瘍組織に集積する細胞群・394	
2) 腫瘍関連マクロファージと骨髄系由来サプレッサー細胞・397	
■ 3. がんの放射線治療：放射線によるがん治療における免疫系の役割 ……………	398
1) 放射線によるがん治療・398	
2) 腫瘍組織への放射線照射は免疫細胞のがん細胞への攻撃力を高める・399	
(1) 放射線照射による NKG2D リガンド発現の亢進・399	
(2) 放射線照射による抗原提示・細胞間相互作用機能の増強・399	
(3) 放射線によるがん治療における T 細胞が産生する IFN γ の役割・401	
3) 放射線による自家発生腫瘍と移植腫瘍の実験治療の問題点・405	
■ 4. がんの免疫療法：最近の進歩 ……………	406
まとめ・408	
引用文献・410	

■ 第7章 ストレスと免疫とがんおよび神経障害 ————— 421

はじめに・421	
■ 1. 「病は気から」の科学：ストレスとは何か？ ……………	423
1) 生体の恒常性とストレスに対する応答・423	
2) アロスタシスとアロスタティック負荷・427	
■ 2. ストレスと感染症・発がんリスク：人での疫学的研究 ……………	430
1) ライフイベントによるストレス度の評価・430	
2) 心理・社会的ストレスと感染症のリスク・430	
3) 心理・社会的ストレスと発がんリスク・434	
■ 3. ストレスの免疫系への影響：実験的研究 ……………	438
(1) 初期の研究・438	
(2) 慢性的ストレスによる免疫抑制と発がん促進の証拠；Riley の実験・439	
(3) オピオイドによる免疫修飾・443	
(4) 急性ストレス刺激による免疫系の活性化・445	
(5) ストレス刺激による免疫系細胞の再分布・447	
(6) ストレスと免疫とがん細胞の増殖との関係についての最近の知見・449	
■ 4. 豊かな環境で飼育されたマウスにおけるがん細胞の増殖抑制 ……………	453
■ 5. 周生期の心理的ストレスと成熟後の健康リスク ……………	460
1) 胎児期および新生児期のストレスの影響・460	
2) 胎児および幼児期における環境が成熟後の健康に及ぼすエピジェネティック効果・461	

6. ストレスによる DNA 損傷の発生とテロメア短縮	463
1) ストレスによる DNA 損傷の発生	463
2) 慢性ストレスがテロメラーゼ活性とテロメア短縮に及ぼす影響	465
3) 慢性ストレスと肥満と発がんリスク	469
7. 原発事故の被災者にみられる精神医学的影響と発がん (健康障害) リスク	470
まとめ	473
引用文献	474

あとがき・485

●校正補註・491

●索引・493

●著者略歴・奥付

●BOX 目次

Box 1.1	クローン選択説模式図・32	3.13	胸管リンパ球・226
1.2	自然抗体・34	Box 4.1	胎児肝細胞移植・247
1.3	Fc 領域と Fc 受容体 (FcR)・37	4.2	臨界事故・247
1.4	グラム陰性菌とリポ多糖 (LPS)・50	4.3	移植の免疫学と組織適合性抗原・249
1.5	遺伝的多型・55	4.4	日和見感染・253
1.6	ポリ:IC・59	4.5	再生不良性貧血、サラセミア貧血症、鎌状赤血球性貧血症・254
1.7	エピトープ (抗原決定基)・62	4.6	臍帯血造血幹細胞移植・261
1.8	リンパ組織の胚中心と抗体遺伝子の体細胞超突然変異、抗体の親和性成熟および免疫記憶の誘導・66	4.7	抗 Thy1.2、抗 CD4 および抗 CD8 抗体・277
1.9	H-2 ハプロタイプ・70	4.8	T 細胞クローン・278
1.10	遅延型過敏反応と即時型過敏反応・81	4.9	四親性集合キメラ (四親性マウス)・293
1.11	DNA のメチル化とエピジェネティクス・85	4.10	スーパー抗原・294
1.12	DNP ハプテン・86	4.11	ディ・ジョージ症候群・295
1.13	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg 細胞・87	Box 5.1	スーパーオキシド; スーパーオキシドアニオン (O ₂ ⁻)・337
Box 2.1	トキシソイド・105	5.2	核内因子 κ B (NF- κ B) とアクチベータータンパク質 1 (AP-1)・338
2.2	鋳型説 (指令説)・106	Box 6.1	活性酸素種・369
2.3	溶血斑形成細胞計測法 (PFC)・107	6.2	炎症における iNOS と NO・370
2.4	TCR トランスジェニックマウスとその利用・110	6.3	シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)・372
2.5	ELISPOT アッセイ; 酵素免疫スポット検定法・111	6.4	STAT/Stat タンパク質・377
2.6	細胞内サイトカインのサイトメトリー・111	6.5	発がんのイニシエーション、プロモーション・378
2.7	カルボキシフルオレセイン・スクシンイミジル・エステル (CFSE) 標識法・111	6.6	HMGB1・384
2.8	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)・112	6.7	パーフォリン / グランザイム経路と Fas/FasL 経路によるアポトーシスの誘導・387
2.9	FAS 抗原と TRAIL・114	6.8	血小板活性化因子 (PAF)・394
2.10	生体内培養法・115	6.9	ほ乳類ラパマイシン標的 (mTOR)・401
2.11	ホメオスタティック増殖・122	6.10	ドミナントネガティブ・403
2.12	コンジュニックマウス・131	6.11	山中因子・407
2.13	遺伝力・134	Box 7.1	エビネフリン (アドレナリン) とノルエビネフリン (ノルアドレナリン)・425
2.14	定量的形質座位 (QTL)・135	7.2	CRH-ACTH-コルチゾール系のフィードバック制御・426
Box 3.1	高 LET 放射線・155	7.3	前向き調査と後向き調査・434
3.2	放射線の致死線量; 放射線による死の原因 (骨髄死、腸死、中枢神経死)・159	7.4	メタアナリシス・435
3.3	血液型キメラ・162	7.5	オピオイド受容体とオピオイド・443
3.4	ホルツクネヒト単位 (H)・163	7.6	インスリン様増殖因子 (IGF-1)・454
3.5	放射線ホルミシス・169	7.7	レプチン・454
3.6	バイスタンダー効果・170	7.8	アディポネクチン・454
3.7	特定病原体フリー (SPF) 動物・177	7.9	脳由来神経栄養因子 (BDNF)・456
3.8	LPS と SIII・185	7.10	アディポカイン・457
3.9	<i>Cmv-1</i> コンジュニックマウス・194	7.11	テロメア短縮・465
3.10	フレンド白血病ウイルス (FLV)・195	7.12	報酬系・469
3.11	全リンパ組織照射 (TLI)・208		
3.12	IL-12p70・210		