

9.5 低線量率放射線照射による放射線適応応答の解析

Analysis of Radio-adaptive Response by Low Dose-rate Gamma-ray Irradiation

杉原 崇

生物影響研究部

1. 目的

マウス全身への高線量率による低線量（0.3~0.5Gy）事前照射は、照射から約2週間後の高線量率高線量（6.75Gy）照射による造血死に対して抵抗性を誘発することが知られている。生体内でのこの放射線抵抗性獲得反応は、「米沢効果」と呼ばれている。そこで、我々は低線量率連続放射線による事前照射が「米沢効果」を誘発することができるかどうかを調べるために、C57BL マウスに低線量率ガンマ線を事前照射後に、造血細胞死を引き起こす6.75Gyの高線量率ガンマ線照射（チャレンジング照射）を行い、30日後のマウス生存率を調べた。昨年度は、0.46Gy（中線量率= 0.4Gy/日で約1日間）照射が適応応答を誘発することを報告した。今年度は、引き続き0.46Gy（低線量率= 0.02Gy/日で23日間）照射が適応応答を誘発するかどうかについて検討した。

2. 方法及び成果の概要

C57BL6J マウスに高（0.79Gy/分）・低（20mGy/日）線量率で0.46Gyの事前照射を行い、1回目照射終了から12日目のポイント（前年度の実験で生存率上昇が確認された）で2次照射を行った。その結果、2次照射から30日後の生存率は、低線量率の事前照射によっても上昇した（図1）。一方、低線量率で事前照射（0.46Gy）した直後に2次照射を行った場合、有意な生存率上昇が見られなかった（図1）。また、低線量率（20mGy/日）で事前照射（0.1Gy）を行い、12日後に2次照射した場合、 $p=0.06$ で生存率上昇が示唆された。これらの結果から、低線量率照射によっても放射線適応応答が引き起こされることが示された（図無し）。

高線量率放射線を事前照射したC57BL6Jマウスの骨髓中造血幹細胞数の解析を行った研究では、造

血幹細胞（KSL⁻）割合が減少することが報告されている。これらの結果と比較するために、C57BL6Jマウス及びC3H/HeNマウスの2次照射直前の骨髓中の未分化な造血幹細胞（CD34-KSL⁻）割合について解析を行った。その結果、過去の報告と同様に高線量率事前照射で、また今回新たに低線量率放射線事前照射でC57BL6Jマウスの造血幹細胞（CD34-KSL⁻）の割合が有意に減少することがわかった。一方、C3H/HeNマウスでは造血幹細胞数の有意な減少は見られなかった（図2）。適応応答反応は、C57BL6Jマウスで起こり、C3H/HeNマウスでは誘導されないことから、この事前照射による造血幹細胞割合の減少が何らかの意味を持つ可能性が考えられた。

次に、マクロファージ活性を下げることで放射線による耐性を獲得する知見が報告されていることから、事前照射がマクロファージ割合へ及ぼす影響について検討した。マクロファージを除去する試薬クロドロン酸内包リポソーム（Clophosome）をC57BL6Jマウスに静脈注射し、1日後に6.75Gyの高線量率放射線を照射した。その結果、クロドロン酸内包リポソームを静脈注射したマウスでは有意な生存率上昇が見られた（図3）。次に、放射線適応応答マウスも同様にマクロファージが減少する可能性を考え、2次照射直前のマウスのマクロファージ割合を調べた。その結果、クロドロン酸内包リポソームを静脈注射したマウスはマクロファージ減少が確認できたが、適応応答マウスのマクロファージ割合は変わらなかった（図4）。マクロファージ割合が減少しなくても、マクロファージ活性が減少すると放射線抵抗性が引き起こされることが報告されているため、今後は、事前照射マウスのマクロファージ活性を調べる必要がある。また、今回新たに、クロドロン酸内包リポソームが放射線防護作用を有することを見出した。

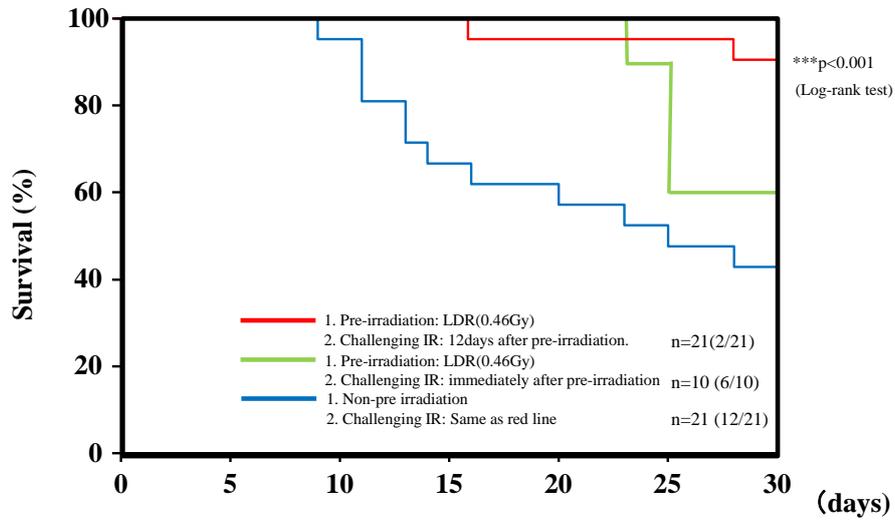


図1 低線量率事前照射直後もしくは12日後にチャレンジング照射を行った時の放射線抵抗性の誘導、赤：事前照射終了から12日後にチャレンジング照射、緑：事前照射終了直後にチャレンジング照射、青：事前照射なしで高線量率照射

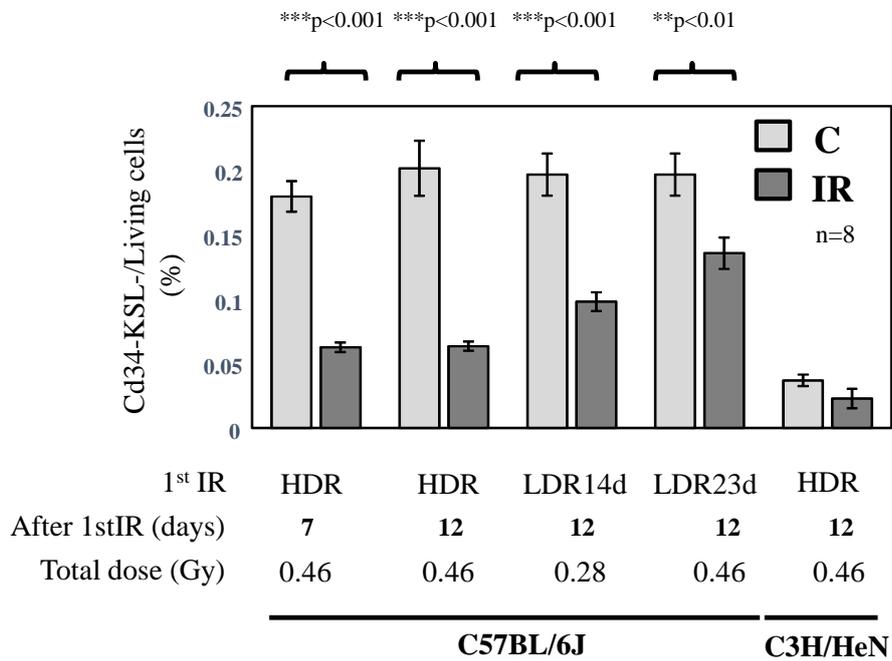


図2 事前低線量照射が骨髓幹細胞数割合に及ぼす影響、1stIR：HDR 高線量率事前照射、LDR14d 低線量率事前照射14日間、LDR23d 低線量率事前照射23日間、After 1stIR；事前照射してからの日数、C：事前照射無し、IR 事前照射有り

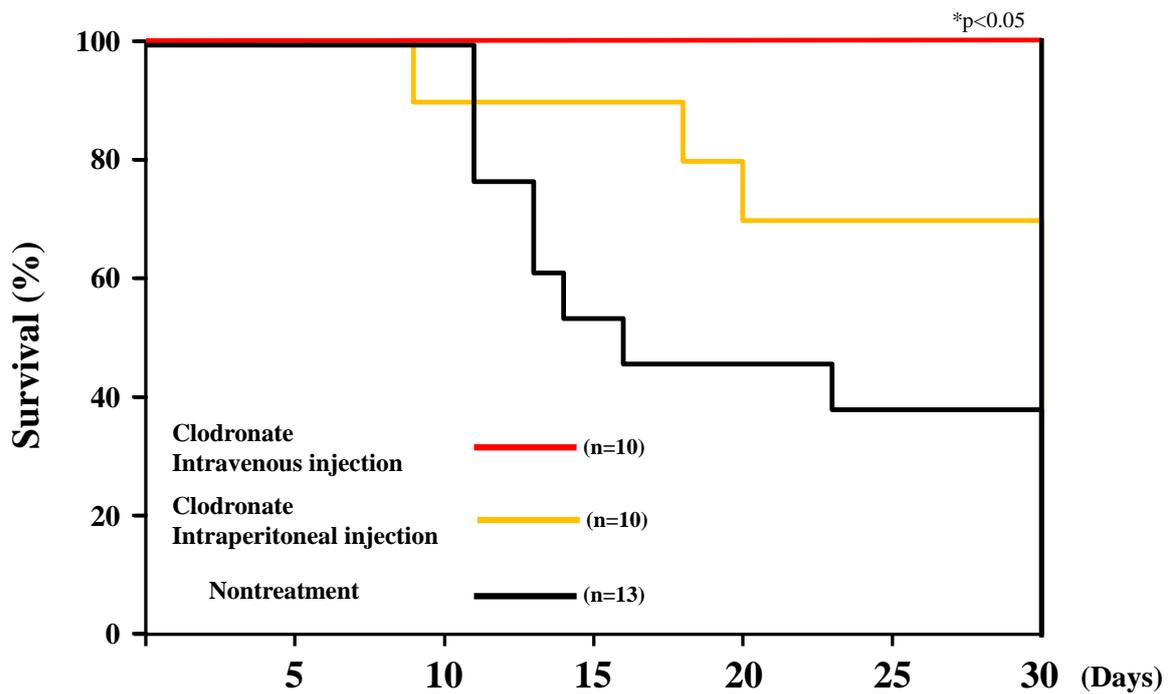


図 3 静脈注射もしくは腹腔投与したクロドロン酸内包リポソームが放射線抵抗性に及ぼす影響（投与後一日後に高線量率放射線 6.75Gy 照射した時の生存率）

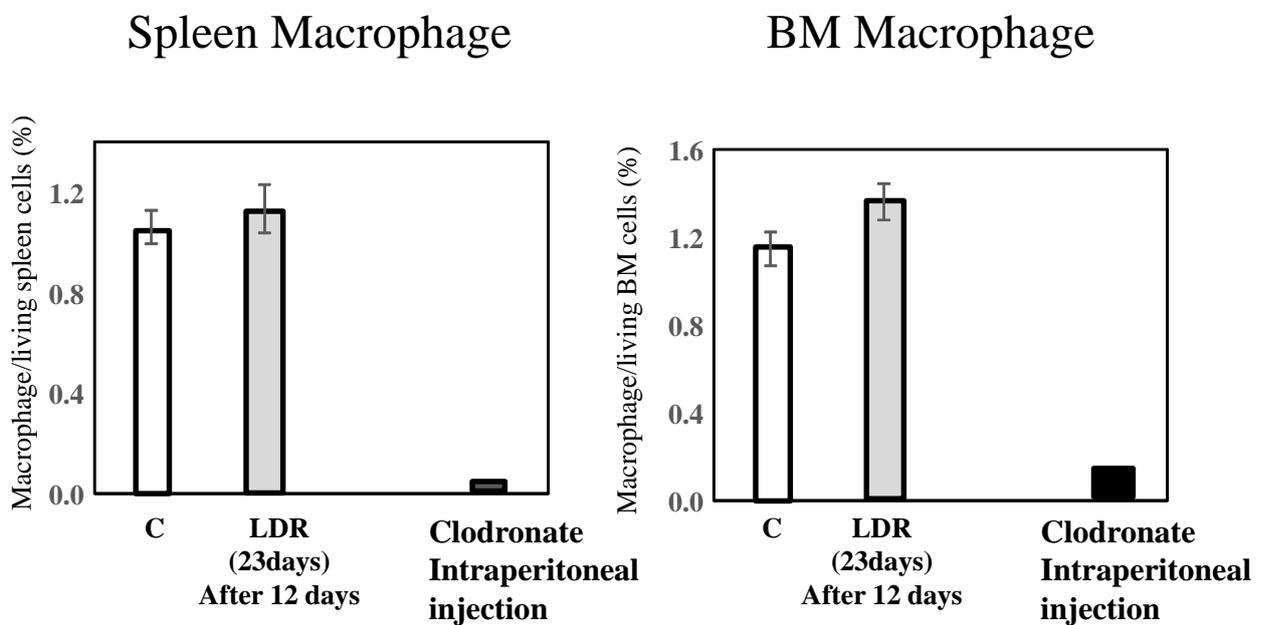


図 4 低線量率放射線が脾臓内 (Spleen) もしくは骨髄内 (Bone marrow: BM) のマクロファージ数割合に及ぼす影響