

A-4 紫外線の健康影響のリスク評価と効果的な予防法の確立に関する研究

(3) 紫外線の免疫機能と感染症に対する影響のリスク評価に関する研究

厚生労働省国立がんセンター研究所

がん情報研究部

大阪市立大学

山口直人

小林和夫

研究協力者

大阪市立大学

藤原永年

[要旨]

遅延型過敏反応は細胞性免疫応答であり、分子医学的にマクロファージ-サイトカイン-Th1 細胞連関係がその発現に寄与している。紫外線照射は用量依存性に遅延型過敏反応を抑制した。分子機序として、低用量照射 (0.5 J/cm²/4 時間/日、0-10 日) による細胞性免疫抑制は Th2 応答の増強に、高用量照射 (21.6 J/cm²/4 時間/日、0-10 日) による抑制は Th1 応答の減弱に起因していた。高用量照射は、マクロファージ由来炎症性サイトカイン発現を抑制→単球走化性ケモカイン発現抑制→マクロファージ局所集積・活性化抑制→Th1 関連サイトカイン発現抑制→細胞性免疫抑制が考えられる。低用量照射における細胞性免疫抑制は Th2 サイトカイン発現増強による Th1 応答の抑制が分子機序である。ヒトの平均的紫外線被曝用量が約 40 mJ/cm²/日であることから、低用量照射マウスモデルはヒトに近似していると考えられる。すなわち、ヒトにおいて、紫外線による細胞性免疫抑制機序は Th2 応答増強→Th1 応答抑制が示唆される。細胞性免疫は細胞内寄生病原体感染防御に寄与していることから、その抑制は細胞内寄生病原体 (抗酸菌、チフス菌、レーシュマニア、ウイルスなど) に易感染性を惹起することが考えられる。熱帯地方に、多くの細胞内寄生病原体感染症患者が存在する事実は、紫外線による細胞性免疫応答抑制→易感染性を示唆している可能性がある。

[キーワード] 細胞性免疫、遅延型皮内反応、サイトカイン、T 細胞、感染症

1. はじめに

細胞性免疫はマクロファージ活性化や細胞障害性 T 細胞を誘導し、分子医学的にマクロファージ-サイトカイン-Th1 細胞連関係から構成され、1) 遅延型過敏反応、2) 移植片や異型/腫瘍細胞拒絶反応や 3) 細胞内寄生病原体感染に対する宿主防御に貢献している (1)。

2. 研究目的

紫外線照射は細胞性免疫応答を抑制するが、その分子機序を解明するため、免疫マウスに紫外線照射し、抗原誘導性遅延型足蹠腫脹反応やサイトカイン発現を解析した。

3. 研究方法

雌性 BALB/c マウス (7-8 週齢) をメチル化ウシ血清アルブミン (MBSA) /完全 Freund アジュバント (CFA) で免疫した (0 日) (2)。免疫マウスに紫外線 B (UV-B) を照射し、免疫応答を修飾した (0.5 J/cm²/4 時間/日および 21.6 J/cm²/4 時間/日、0-10 日)。リンパ節細胞を免疫抗原: MBSA や非特異的炎症惹起物質: 大腸菌由来リポ多糖 (LPS) で刺激し、炎症誘導性サイトカイン (interleukin 1 α : IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α : TNF- α)、単球走化性ケモカイン (macrophage inflammatory protein 1 α : MIP-1 α) および免疫制御性サイトカイン (Th1

関連：IL-12 や interferon- γ ; IFN- γ 、Th2 関連：IL-4 や IL-10) messenger RNA 発現を逆転写遺伝子増幅法 (RT-PCR) により、検索した (3、4)。


0 日	8 日	10 日
	遅延型足蹠反応	サイトカイン発現
雌性 BALB/c マウス		
MBSA/CFA 免疫		
紫外線 B 照射		
低用量：	0.5 J/ cm ² /4 時間/日	0—10 日
高用量：	21.6 J/ cm ² /4 時間/日	0—10 日

図 1. 実験計画

4. 結果・考察

低用量 UV-B 照射は部分的に抑制した (抑制率：31%)。他方、高用量 UV-B 照射は免疫マウスにおける抗原誘導遅延型足蹠腫脹反応をほとんど完全に抑制した (抑制率：97%) (表 1)。

表 1. 紫外線 B 照射による抗原誘導遅延型足蹠腫脹反応の用量依存性抑制

UV-B 照射	MBSA 誘導足蹠腫脹 (mm)	抑制率 (%)
非照射	1.22 ± 0.14	0
低用量： 0.5 J/cm ² /4 h/day	0.85 ± 0.20	31
高用量： 21.6 J/cm ² /4 h/day	0.04 ± 0.02	97

低用量 UV-B 照射した免疫マウス由来 MBSA 刺激リンパ節細胞は炎症誘導性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6 や TNF- α)、単球走化性ケモカイン (MIP-1 α) および免疫制御性サイトカイン (Th1 関連：IL-12 や IFN- γ) 発現は非照射免疫マウスと差異を認めなかった。しかし、Th2 関連サイトカイン (IL-4 や IL-10) 発現は増強していた (図 2)。

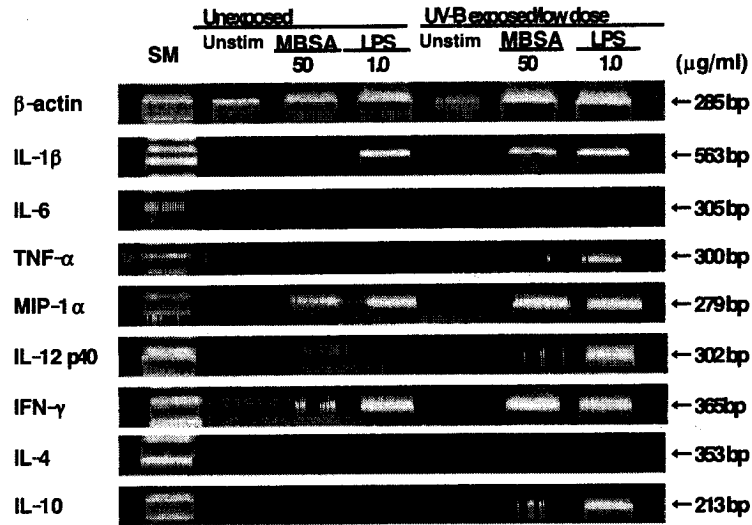


図2. 低用量 UV-B 照射によるリンパ節細胞サイトカイン発現

高用量 UV-B 照射した免疫マウス由来 MBSA 刺激リンパ節細胞は炎症誘導性サイトカイン、単球走化性ケモカインおよび Th1 関連サイトカイン (IL-12 や IFN- γ) をほとんど発現しなかった (図3)。なお、Th2 関連サイトカインは照射および非照射群共に発現しなかった。他方、TNF- α を除いて、LPS 刺激リンパ節細胞の炎症誘導性サイトカインや単球走化性ケモカイン発現は照射および非照射による差異を認めなかった。

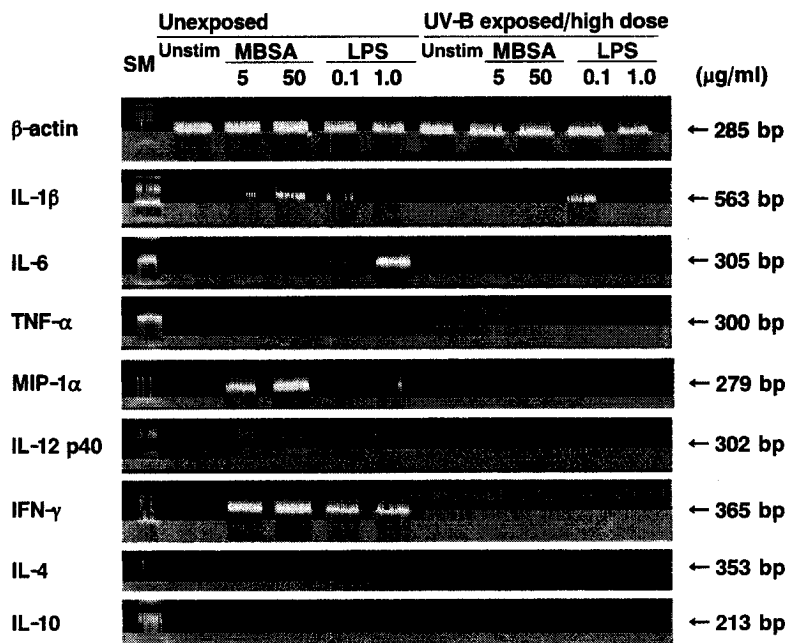


図3. 高用量 UV-B 照射によるリンパ節細胞サイトカイン発現

低用量と高用量 UV-B 照射により、遅延型過敏反応の用量依存性抑制が出現したが、遅延型過敏反応抑制の分子機序は照射用量により、異なることが判明した（表2）。すなわち、低用量照射による細胞性免疫抑制は Th2 応答の増強により、高用量照射による細胞性免疫抑制は Th1 応答の減弱に起因していた。

表2. 紫外線照射と宿主細胞性免疫応答

宿主応答	刺激物質	UV-B 照射	
		高用量	低用量
抗原誘導遅延型足蹠反応	MBSA	顕著な減弱	部分的抑制
リンパ節細胞応答			
炎症誘導性サイトカイン	MBSA	顕著な減弱	ほとんど不変
単球走化性ケモカイン	MBSA	顕著な減弱	ほとんど不変
Th1 関連サイトカイン	MBSA	顕著な減弱	ほとんど不変
Th2 関連サイトカイン	MBSA	ほとんど不変	増強
炎症誘導性サイトカイン	LPS	ほとんど不変	ほとんど不変
単球走化性ケモカイン	LPS	ほとんど不変	ほとんど不変
Th1 関連サイトカイン	LPS	顕著な減弱	ほとんど不変
Th2 関連サイトカイン	LPS	ほとんど不変	ほとんど不変

遅延型過敏反応は細胞性免疫応答の代表であり、分子医学的にマクロファージサイトカイン-Th1 細胞連関系がその発現に寄与している（1）。紫外線照射は、用量依存性に遅延型過敏反応を抑制したが、その機序として、低用量照射による細胞性免疫抑制は Th2 応答の増強により、高用量照射による細胞性免疫抑制は Th1 応答の減弱に起因していた。高用量照射による細胞性免疫抑制の分子機序として、マクロファージ由来炎症性サイトカイン発現を抑制→単球走化性ケモカイン発現抑制→マクロファージ局所集積・活性化抑制→Th1 関連サイトカイン発現抑制が考えられる。Th1 サイトカイン（IFN- γ や IL-2）と Th2 サイトカイン（IL-4 や IL-10）は拮抗的であるため、低用量照射における細胞性免疫抑制は Th2 サイトカイン発現増強による Th1 応答の抑制が分子機序である（図4）。

ヒトの平均的紫外線被曝用量が約 40 mJ/cm²/日であることから、低用量照射マウスモデルは、高用量照射モデルより、ヒトに近似していると考えられる。すなわち、ヒトにおいて、紫外線による細胞性免疫抑制機序は Th2 応答増強→Th1 応答抑制が示唆される。

細胞性免疫は細胞内寄生病原体感染防御に寄与（4-6）していることから、その抑制は細胞内寄生病原体（抗酸菌、チフス菌、レーシュマニア、ウイルスなど）に易感染性を惹起することが考

えられる。熱帯地方に、多くの細胞内寄生病原体感染症患者が存在する事実（7）は、紫外線による細胞性免疫応答抑制→易感染性を示唆している可能性がある。加えて、細胞性免疫は異型/腫瘍細胞排除にも貢献していることから、紫外線は細胞性免疫応答を抑制することにより、発癌を助長する可能性がある。

今後、紫外線照射用量/期間-反応系、細胞内情報伝達分子（StatやTbetなど）、さらに、液性免疫応答について、解析を推進し、紫外線による宿主免疫応答の修飾機序を分子医学的に明らかにしたい。

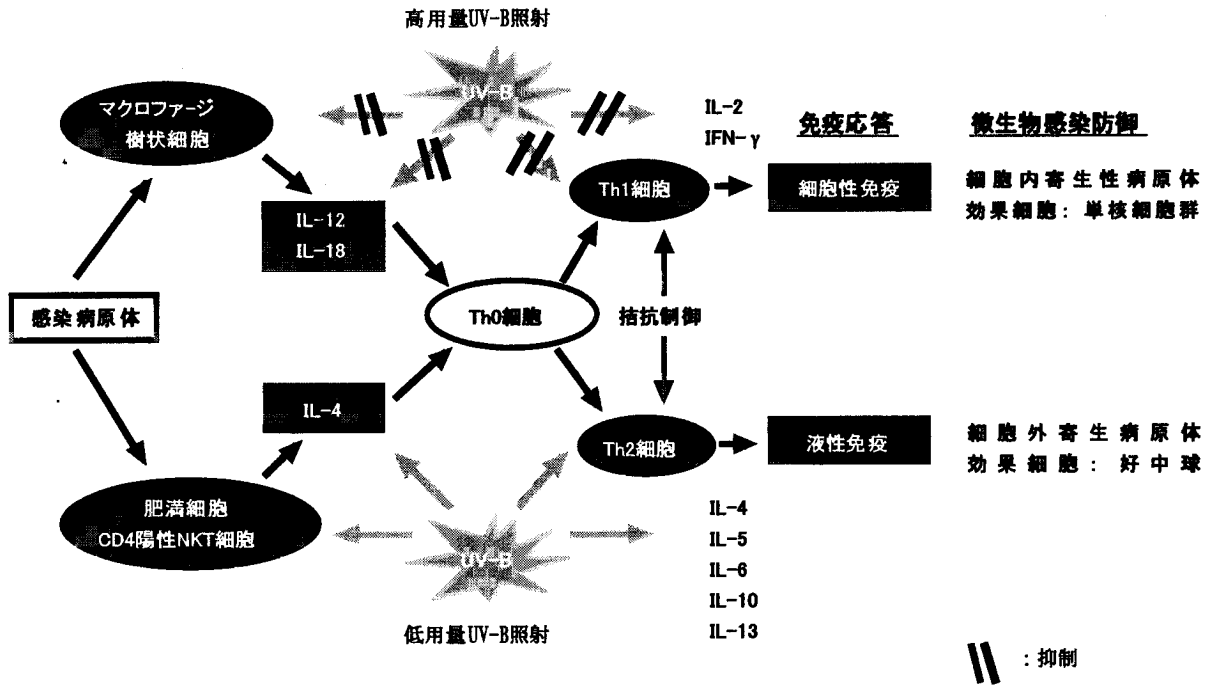


図4. 紫外線照射と細胞性免疫応答抑制機序

5. 引用文献

1. Kobayashi, K., K. Kaneda, and T. Kasama. 2001. The immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. *Microsc. Res. Tech.* 53: 241-245.
2. Kobayashi, K., J. Yamazaki, T. Kasama, T. Katsura, K. Kasahara, S.F. Wolf, and T. Shimamura. 1996. Interleukin (IL)-12 deficiency in susceptible mice infected with *Mycobacterium avium* and amelioration of established infection by IL-12 replacement therapy. *J. Infect. Dis.* 174: 564-573.
3. Kasama, T., J. Yamazaki, R. Hanaoka, Y. Miwa, Y. Hatano, K. Kobayashi, M. Negishi, H. Ide, and M. Adachi. 1999. Biphasic regulation of the development of murine type II collagen-induced arthritis by interleukin-12. Possible involvement of endogenous interleukin-10 and tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum.* 42: 100-109.
4. Saita, N., N. Fujiwara, I. Yano, K. Soejima, and K. Kobayashi. 2000. Trehalose 6,6'-dimycolate (Cord factor) of *Mycobacterium tuberculosis* induces corneal angiogenesis in

- rats. *Infect. Immun.* 68: 5991-5997.
5. Yamagami, H., T. Matsumoto, N. Fujiwara, T. Arakawa, K. Kaneda, I. Yano, and K. Kobayashi. 2001. Trehalose 6,6'-dimycolate of *Mycobacterium tuberculosis* induces foreign-body and hypersensitivity-type granulomas in mice. *Infect. Immun.* 69: 810-815.
 6. Ueda, S., N. Fujiwara, T. Naka, I. Sakaguchi, Y. Ozeki, I. Yano, T. Kasama, and K. Kobayashi. 2001. Structure-activity relationship of mycoloyl glycolipids derived from *Rhodococcus* sp. 4306. *Microb. Pathog.* 30: 91-99.
 7. Maeda, S., M. Matsuoka, N. Nakata, M. Kai, Y. Maeda, K. Hashimoto, H. Kimura, K. Kobayashi, and Y. Kashiwabara. 2001. Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3635-3639.

[国際共同研究等の状況]

特に、なし

[研究成果の発表状況]

(1) 誌上発表 (学術誌・書籍)

1. Kobayashi, K., K. Kaneda, and T. Kasama. 2001. The immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. *Microsc. Res. Tech.* 53: 241-245.
2. Yamagami, H., T. Matsumoto, N. Fujiwara, T. Arakawa, K. Kaneda, I. Yano, and K. Kobayashi. 2001. Trehalose 6,6'-dimycolate of *Mycobacterium tuberculosis* induces foreign-body- and hypersensitivity-type granulomas in mice. *Infect. Immun.* 69: 810-815.
3. Ueda, S., N. Fujiwara, T. Naka, I. Sakaguchi, Y. Ozeki, I. Yano, T. Kasama, and K. Kobayashi. 2001. Structure-activity relationship of mycoloyl glycolipids derived from *Rhodococcus* sp. 4306. *Microb. Pathog.* 30: 91-99.
4. Maeda, S., M. Matsuoka, N. Nakata, M. Kai, Y. Maeda, K. Hashimoto, H. Kimura, K. Kobayashi, and Y. Kashiwabara. 2001. Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3635-3639.
5. Yabuuchi, E., H. Yamamoto, S. Terakubo, N. Okamura, T. Naka, N. Fujiwara, K. Kobayashi, Y. Kosako, and A. Hiraishi. 2001. Proposal of *Sphingomonas wittichii* sp. nov. for the strain RW1^T, known as dibenzo-*p*-dioxin-metabolizer. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51: 281-292.

(2) 口頭発表

特に、なし

(3) 出願特許

特に、なし

(4) 受賞等

特に、なし

(5) 一般への公表・報道等

特に、なし