

Title	放射線照射ラット肺組織内におけるヒスタミン遊離について
Author(s)	田井, 行光
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(1), p. 60-64
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20239
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

放射線照射ラット肺組織内における ヒスタミン遊離について

国立相模原病院放射線科

田 井 行 光

(昭和52年6月27日受付)

(昭和52年10月11日最終原稿受付)

Study on Histamine Release in Lung Tissue of Rats After Irradiation

Yukimitsu Tasei

Department of Radiology, Sagami National Hospital

Research Code No.: 400

Key Words: Radiation pneumonitis, Allergy, Histamine

In order to study a relationships between radiation induced histamine release and radiation pneumonitis, histamine levels in the lung tissue of wister rats after whole lung irradiation were investigated through fluorometric assay.

The results showed that a peak histamine level occurred within 30 min after irradiation of 274 rads. When the thymus of the rat was protected from radiation histamine in the lung tissue was not released.

This investigation of fluorometric assay shows high histamine levels in the lung tissue after irradiation and suggests that radiation treatment of the thymus may induce histamine release.

はじめに

放射線治療学の進歩に比較して、それに伴う障害に関する研究は、一歩立ち遅れの感がある。照射によつて引き起される肺障害に関する報告は、1898年に始まり1903年には、既にアレルギー説が示唆されていた。その後、放射線肺障害に関する研究¹⁾²⁾³⁾⁴⁾はX線学的に組織学的に進められて来たが、未だにそれらの発生機構に関する明確な報告は、見ることは出来ない。しかし、注目すべきことは、臓器照射による自家抗体産生説⁵⁾⁶⁾や Mancini ら⁷⁾の免疫学的因子が関与しているという報告であろう。また最近では、及川⁸⁾、山崎ら⁹⁾によつても、組織学的にアレルギー説を示唆する研究が報告されているが anaphylaxis の主役と言わ

れている代表的 chemical mediator 即ち histamine (以下 HA と略記する) と放射線照射との関係についての研究¹⁰⁾¹¹⁾は少ない。しかし、放射線障害の発生機構を探る上に HA の存在は重要な意味をもっているものと思われる。そこで、この HA の遊離に関する検索を行ない、2~3の知見を得たので報告する。

実験方法

- 1) 使用動物は、120~150g の Wister 系白ネズミ (♀) を使用し、1群5~10匹を使用した。
- 2) 照射は、予め rat を labonal 7.5~10mg で intraperitoneal に注入して麻酔し、アクリル板に固定して行なつた。照射野は、5cm 厚の鉛ブロックを用いて目的に合わせて全肺野、左右肺

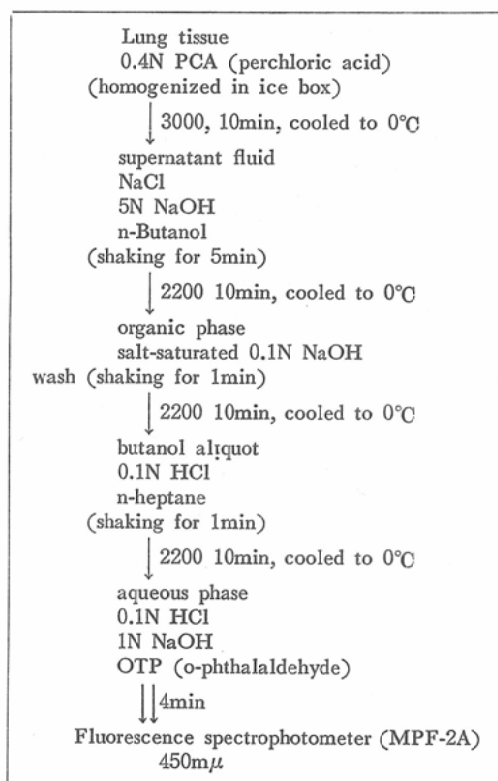
野, 上下肺野に絞つて照射を行なつた。

3) 線量は ^{60}Co 1000Ci を使用し77.2~87rads/4min, 241~272rads/12.5min, 482~544rads/25min (照射時間を一定とするために線量に幅を生じた) を一回照射した。

4) HA release の抑制を検索するため予め HCl-diphen hydramine 0.9mg を照射30分前に大腿肉内に注射した。

5) 測定は, 照射終了直後(4分照射群は10分後に) 20分 1時間 2時間 17時間目に rat を断首し肺動脈内を生食にて洗滌, 湿性重量で0.8~1.3g の肺組織を摘出し, 直ちに0.4N PCA (perchloric acid) を加えて ice box 内で homogenize した, ここまで出来る丈速やかに処理し, 3,000回転10分間遠沈分離して, その上清を Shore¹²⁾ の方法にて HA 量の定量を行なつた (Table 1). このようにして得られた測定値は, 総べて one way

Table 1 Fluorometric Assay (Shore 1955)



layout method にて検定を行なつて比較検討した。

結 果

対称群の肺組織内の HA 量は, 平均2902.2ng/g であり全肺野272rads 照射群の HA 量は平均4283.2ng/g であつて, 10%でそれら群間に有意差を認めた。しかし予め照射前に HCl-diphen hydramine を投与した群では, 平均3091.4ng/g で, HA 量の上昇はみられなかつた。

左肺野を鉛でブロックと右肺野に照射した群の左右肺組織内での HA 量は, 共に上昇し, 而も5%で左右肺野の HA 量に有意差は認められなかつた (Table 2)。

Table 2 Histamine levels in the lung tissue of rats immediately after irradiation.

	Histamine levels (mean)	
Control lung tissue	2902.2 ng/gr	
241—272 rads	whole lung irradiat.	4283.2 ng/gr
	right lung irradiat.	4158.9 ng/gr
	left lung	4292.9 ng/gr
	upper lung irradiat.	4159.4 ng/gr
	lower lung irradiat.	2692.1 ng/gr
	HCl-diphenhydramine treatment group	3091.4 ng/gr
77.2—82.0 rads whole lung irradiat.	3757.6 ng/gr	
482—544 rads whole lung irradiat.	2873.0 ng/gr	

*Thymus was protected against irradiation.

肺照射によつて遊離してくる HA の由来については確定はない。しかし, 肺野を上下1/2に分割して夫々241rads 照射した場合をみると thymus を含む上部肺野照射群が, 下部肺野照射群に比して5%で有意に HA 量の上昇が認められた。即ち, 肺野の照射部位が HA 遊離機構に何らかの関係を持つと考えられた。

次に線量との依存性を検索したが, 544rads を全肺野に照射した群では, HA 量の上昇はみられず照射時間の長さにも問題が潜むと考えられるが, 今後の検討課題として残された。即ち, 照射後 HA が遊離されてくるまでの時間は, 比較的早く全肺野に244~272rads 照射し直後より経時

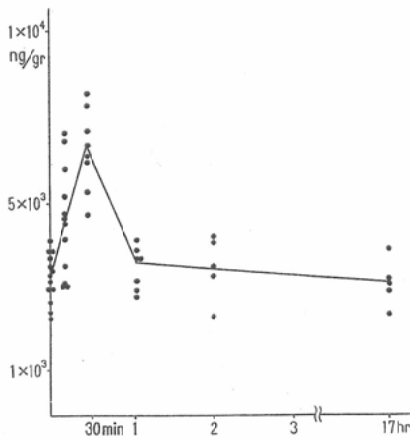


Fig. 1 Histamine level after 272 rads whole lung irradiation

的に測定を行なった場合でみると、Fig. 1で示される如く放射線による HA 遊離は、比較的早期より開始され20~30分前後で peak に達し、その後急速に低下して行くことが示された。

考 案

放射線が HA 遊離を誘発する mechanism は明らかではない。しかし、照射によつて肺組織内の HA 量に変動が生ずること、又一方では HCl-diphen hydramine の前投与によつて、HA 量の変動が抑制されるということは、この放射線が HA 遊離機構に何らかの形で直接に attacker 又は liberater としてか、或るいは、二次的に遊離機構の過程の何処かに作用して間接的に遊離を促しているのではないか、という推測が成立する。

免に角 HA は anaphylaxis の主役と言われる多くの chemical mediator の中の代表的存在であり、この遊離現象は、1932年 Bartosh らにより抗原抗体反応によつて大量に放出される物質 (HA) によつて、anaphylaxis が発生するということが報告され、以来抗原抗体反応が HA 遊離機構の主体であると考えられて来た。その後 Ishizaka¹⁴⁾ 15) は、この即時型アレルギーを起す抗体は IgE であること、Sullivan¹⁶⁾ は target cell (好塩基球) の表面にこの IgE の receptor site があつて、これらと結合した IgE が、抗原又は

anti IgE と反応し酵素活性を高め、その結果 HA 遊離を誘発する、という HA 遊離機構が証明された。斯くの如く、HA 遊離は何らかの抗原抗体反応の機構を基にして遊離されてくることは、確かなことと考えられている。しかしながら、放射線がこの HA 遊離の機構上に如何なる形で関与しているのかは明らかではなく、今後の興味深い研究課題の一つと考えられる。

今一つの重要な問題は、HA の由来である。HA の保有細胞は mast cell と言われているが、この mast cell が肺組織内各所に且つて豊富に分布しているという証明はなされてはいない。しかし照射によつて mast cell から HA が遊離され、これが主役となつて放射線障害を引き起こすということ、Ellinger の仮定として既に論じられていることであり¹⁰⁾、仮りに、この mast cell 丈が HA 遊離を行なうとするなら、rat の mast cell 1個の HA 保有量は、10~15pg 程度で、保有細胞が HA を全部遊離したとしても照射によつて遊離される変動量を、仮りに平均 2,000ng として全肺野に $1\sim 2 \times 10^5$ cells 以上の mast cell の存在が必要となる。而も、照射された mast cell 丈が HA を遊離するのだとすれば、何故に左右肺野を別々に照射した場合にも、両肺組織内に同程度の HA 量の増加がみられるのか、という疑問が生じてくる。そこで考えられることは、照射野内の mast cell より遊離した HA が血液系を介して対側の肺組織内の HA 量を増加させたということ、或るいは、非照射肺内の HA 量を増加させるような何か要因が発生した為とも考えられるが、何れも決定的な解答とは言えない。

ところで、左右片側づつ肺を照射した場合、その照射野内に thymus の一部分が含まれていたということ、そして両肺野を上下に分ち上部肺野を防禦して下部肺野を照射した場合に、HA 量の変動は認められなかつたということ、又 thymus は mast cell original organ と考えられているなどから考え合わせると、この thymus の照射に何か問題を解決する鍵が存在しているのではないか

と考えられる。

次に、抗原抗体反応の結果遊離されてくる HA は非常に速やかに出現してくる¹³⁾と言われているが、放射線による場合でも照射後間も無くして開始され、20~30分前後で peak に達し、その後速やかに減少してくることが観察された。斯くの如く、HA の遊離は時間という重要な要因が関係していると考えられる。従つて、特に小線量領域（今回の実験で扱われた300rads 程度とする）では、照射後間も無くして遊離されてくる HA によつて、その目標 organ の即時型アレルギー反応を誘発し、大線量照射による組織崩壊に続く自家抗体産生によつて誘発される肺のアレルギー様反応とは、肺障害の発生過程を異にするものと考へる。

そもそも、免疫機構は本来は生体に有利な防禦機構である筈なのに、その一方では hypersensitivity として遊離して来た chemical mediator によつて細胞破壊という生体に不都合な障害を与えてしまう。斯くの如く、HA の遊離が組織障害に関係する⁹⁾という考え方に対して、関係ないとする Brenk¹⁰⁾の考え方や肺の表面活性物質の放射線による合成低下が、血液成分の漏出を誘発するという考え方⁹⁾、又そうではなく寧ろ放射線に対する防禦機構として遊離される¹¹⁾のだとする考え方がある。しかし、関係ないとする Van den Brenk は¹⁰⁾ HA depleting agent である comp 48/80 を使用しており、これ自体が HA 遊離物質であると同時に毛細管透過性亢進作用と溶血活性亢進作用¹⁷⁾を有するので、それらの結果には問題がある。又、deffence 機構にしても、Bacq¹¹⁾ は恐らく HA の酸素除去効果によるものであつて、radical scavending 作用ではないと述べている。又、血液成分の肺胞内漏出は、放射線によつて遊離された chemical mediator が、それに対する HA receptor と反応して、その結果滲出をきたさせ anoxic な条件を作るために、それが生体を放射線から防禦しているのだとも考えられている。そして又、この目標 organ の receptor site と結合する HA の活性は、水素イオン濃度によ

つて左右される¹³⁾とも言われているが、何れも推定の域を出ていない。HA に radical scavending 作用があるのかどうかという問題も一つの課題であろうが、放射線による HA の遊離という問題と、その作用機構は未だに解明されていないというのが現状である。

まとめ

- 1) rat の肺組織内の HA 量は、照射により変動を示し、HCl-diphen hydramine により HA 量の変動が抑制される。
- 2) 照射による HA 遊離は、比較的早期より開始され、20~30分前後で peak 値を示しその後急速に減少する。
- 3) rat の thymus を含む上肺野を照射から防禦すると、HA 量は上昇せず、この thymus が照射による HA 遊離機構の解決にとつて重要な鍵と考えられる。

この研究は厚生省がん研究助成金によつた、尚研究にあたり施設使用に御配慮を頂いた 国立相模原病院リウマチアレルギー 臨床研究部の諸兄に感謝の意を表する。

文 献

- 1) Harriet C. McIntosh and Sophie Spitz: A study of radiation pneumonitis. *Am. J. Roentgenol.*, 41: 605—615, 1939
- 2) Groover, T.A., Christie A.C. and Merritt, E.A.: Intrathoracic changes following roentgen treatment of breast carcinoma. *Am. J. Roentgenol.*, 10: 471—476, 1923
- 3) Shields Warren and Jack Spencer: Radiation reaction in the lung. *Am. J. Roentgenol.*, 43: 682—701, 1940
- 4) 並木恒夫: 放射線肺炎の病理組織学的研究. *日本病会誌*, 51, 36—66, 1962.
- 5) 足沢三之介: 生体に対する放射線作用の血清学的研究. *日本医放会誌*, 17, 466—497, 1957.
- 6) 笹森典雄: 肺レ線照射に於ける自家抗体に関する実験的並びに臨床的研究. *日本医放会誌*, 18, 955—987, 1958.
- 7) Mancini, A.M., Corinalderi, A., Tison, V., Rimondi, C. and Ferracini, R.: Immunological aspects of experimental pulmonary sclerosis due to ionising radiations. *Lancet*, 1: 1397—1398, 1965
- 8) 及川 優: 放射線肺障害に関する実験的研究. *日本医放会誌*, 31, 426—442, 1971.
- 9) 山崎 宏, 古田 巖, 近藤光雄: ラット正常肺に対するX線の作用. *癌臨*, 21, 516—523, 1975.

- 10) Van Den Brenk, H.A.S.: Observation on mast cell changes, histamine release and local tissue damage in rats following X-irradiation. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 39: 356—366, 1958
- 11) Bacq, Z.M.: Histamine and antihistamines, ed by Melvin Achater chapter 5, Histamine as protector against ionizing radiation, 109—125, 1966
- 12) P.A. Shore, A. Barkhalter and V.H. Cohn: A method for the fluorometric assay of histamine in tissue; *J. Pharm. Exp. Therap.*, 127: 182—186, 1959
- 13) 鈴木修二: ヒト肺における即時型アレルギー反応とヒスタミン. *アレルギー*, 22, 563—583, 1973.
- 14) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrock, M.M.: Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 97: 75—85, 1966
- 15) Ishizaka, K., Ishizaka, T. and Hornbrock, M.M.: V. Correlation of reaginic activity with E-globulin antibody. *J. Immunol.*, 97: 840—853, 1966
- 16) Sullivan, A.L., Grimley, P.M. and Metzger, H.: Electron microscopic localization of immunoglobulin E on the surface membrane of human basophils. *J. Exper. Med.*, 134: 1403—1414, 1971
- 17) 山本昇壯: Compound 48/80 4880の補体に対する作用について. *アレルギー*, 18, 70—80, 1969.