

## **Radon therapy for autoimmune diseases pemphigus and diabetes: 2 case reports**

自己免疫疾患天疱瘡及び糖尿病患者に対するラドン  $\alpha$  線医療-2 治験例

**Kojima S,<sup>1</sup> Cuttler JM,<sup>2</sup> Shimura N,<sup>3</sup> Koga H,<sup>4</sup> Murata A,<sup>4</sup> Kawashima A<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Department of Radiation Biosciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Tokyo University of Science (TUS), 2641 Yamazaki, Noda-city, Chiba 278-8510, Japan

<sup>2</sup> Cuttler and Associates Inc, 1104-11 Townsgate Drive, Vaughan, Ontario, Canada

<sup>3</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ohu University, Koriyama, Japan

<sup>4</sup> Lead and Company Co., Ltd. 3-71 Hie-cho, 3-7 Minami-ku, Yokohama 232-0011, Japan

<sup>5</sup> Tokyo Ariake University of Medical and Health Sciences, Koto-ku, Tokyo, Japan

Dose-Response, 2019; 17: 1-9. DOI: 10.1177/1559325819850984.

翻訳者東京理科大学名誉教授 小島周二

### **要旨**

我々は既に、自己免疫疾患である潰瘍性大腸炎と慢性関節リウマチが何れもラドン療法による低線量の放射線照射によってほぼ完全に回復した二つの治験例を報告した。本論文では、旧心筋梗塞と糖尿病を有する天疱瘡とI型糖尿病の患者へのラドン療法の治験結果を報告する。さらに、これらの最も可能性があると思われるメカニズムにも言及する。ラドン処理後6~9ヶ月間で、天疱瘡症状は軽減され、糖尿病マーカーも正常範囲の上限まで減少した。Th1/Th2バランスの異常は自己免疫疾患を含む多くの疾患の発症に関係している。低線量の放射線がTh1/Th2バランスを調節するTregを誘導すると言うマウスを用いた私達の過去の実験結果から、ラドン ( $^{222}\text{Rn}$ )  $\alpha$  線医療法を試みた。種々の自己免疫疾患の正確な成因が明らかでないことから、これらを抗炎症剤や免疫抑制剤により治療したものは80種以上の異なる疾患で存在する。本治験結果は、ラドン療法が多くこれら自己免疫疾患に対する有益な治療法である可能性を示唆する。臨床医には難治性自己免疫疾患の標準治療としてラドン療法を是非評価して頂きたい。

**キーワード：**ラドン  $\alpha$  線医療法、自己免疫疾患、天疱瘡、制御性T細胞、Th1/Th2バランス

### **序論**

自己免疫疾患は免疫系の疾患であり、外来細胞と体内細胞を区別することができる；免疫系の異常により器官内の細胞あるいは体全体に存在する正常細胞

に抗体蛋白質を遊離することにより発症するもの自己免疫疾患が80種類以上ある。

CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞は各々の細胞により産生されるサイトカインの違いにより、ヘルパー1 (Th1) 細胞とヘルパー2 (Th2) 細胞に分類される。<sup>1-3</sup>

Th1/Th2バランスの異常は、自己免疫疾患を含む多くの疾患の発症に関与すると考えられている。<sup>4-9</sup> Th1細胞とTh2細胞各々が産生するサイトカインの違いはこれら細胞の機能的差異と相関し、又各反応を制御する。Th1細胞は、主にインターフェロン-γ (IFN-γ) とインターロイキン-12 (IL-12) を産生し、遅延型過敏症に代表される細胞性免疫を誘導する。一方、Th2細胞は、主にIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、及びIL-13を産生し、B細胞の活性化とクラス・スイッチによる免疫グロブリンE (IgE) 、グロブリンG1 (IgG1) 等の抗体の産生に補助的に作用し、体液性免疫を誘導する。Th1細胞のサイトカインは体液性免疫を抑制し、一方Th2細胞のサイトカインは細胞性免疫を抑制する。即ち、Th1細胞とTh2細胞は相互にサイトカインネットワークを介してけん制されることで正常状態に維持される。

末梢ヘルパーT細胞中に5~10%存在する制御性T (Tregs) 細胞は強力な免疫抑制作用を有し、他の傷害性T細胞の活性化と増殖をサイトカイン産生の抑制を介して阻害する。<sup>10</sup> また、Treg の低下と機能障害は種々の自己免疫疾患の発生に結びつくと考えられている。<sup>11-14</sup> 従って、Tregs に焦点をあてた免疫疾患治療法の開発が活発に試みられている。一方、Th17はIL-17産生を介して強力な免疫応答を誘発するヘルパーT細胞である。TregとTh17は、何れもトランシスフォーミング成長因子-β (TGF-β) の存在下でナイーブヘルパーT細胞 (Th0) から分化するにも拘らず、其々前者はIL-2、後者はIL-6との共存下で分化する。<sup>15</sup>

私達は過去に、全身性エリテマトーデス (SLE) 、慢性関節リウマチ (RA) 、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) などの自己免疫疾患に対する低線量のγ線照射の効果を各マウスモデルを用いて検討した。その結果、低線量のγ線の全分割照射によって病気が改善され、そのメカニズムにTregが関与していることを見出した。<sup>16-21</sup>

天疱瘡はTh1/Th2バランスがTh2側に傾くことによって発症する自己免疫疾患の1つであると考えられている。<sup>22-25</sup> 一般的に60歳以上、特に70~90歳以上の高齢者によく見られ、皮膚を作る表皮と真皮の境にある基底膜に存在す

る接着因子であるヘミデスマソームの構成タンパクであるBP230とBP180に対する自己抗体が作られ、これらが類天疱瘡抗原に結合して、皮膚を傷害し、水疱を形成する。症状は、かゆみと水疱を伴う赤い斑点（紅斑）、そして大きな耐摩耗性の水疱と全身のびらんである。また、口腔にびらんが見られることがある。自己抗体が形成されるか否かは明らかではないが、内臓疾患との関係も示唆されている。治療法としては、主に経口コルチコステロイドホルモン（ステロイド）療法である。また、I型糖尿病は必ずしもTh1優位の自己免疫疾患ではない様であるが、少なくとも部分的にはTh1/Th2バランスの乱れが関係している可能性が非常に高いとのことである。<sup>26-29</sup>

私達はこれ迄、天然存在ウラン鉱石から放出されたラドン（ $^{222}\text{Rn}$ ）含有水をジニトロフルオロベンゼン(DNFB・アスカリス免疫感作BALB/cマウスに摂取させることで、Th1/Th2バランスが正常なレベルに回復したことを培養脾リンパ球細胞実験から見出している。<sup>30</sup> そこで本治験では、天疱瘡及び糖尿病患者に対するラドン $\alpha$ 線療法を実施した。

## ラドンの摂取方法

### ラドン（ $^{222}\text{Rn}$ ）ルーム

既に記載した様に、ラドンルームはバードガシュタイン（オーストリア）天然ラドンヘルススパと近似した仕様（ $\alpha$ 線濃度0.2MBq/m<sup>3</sup>、室温40°C、湿度70%）のものがLead & Company (Yokohama, Japan) で作製された。<sup>31,32</sup> ラドンの平均濃度はTRACERLAB Alpha-Scint-1モニターを用いて測定した。また、ルームの壁には天然ウラン鉱石が埋込まれており、 $\gamma$ 線の線量率は1時間あたり平均11 $\mu\text{Gy}$ である。

### $\alpha$ -Radiorespiro-Rn ( $\alpha$ -ラジオレスピロ-Rn) ジェネレータ

本ラドン（ $^{222}\text{Rn}$ ）発生器は非常に単純な部品から作られている<sup>32</sup>；直径約4mmの高濃度ウラン鉱石粒子を16Lの小キャビネット低に収納し、2.5 Lの滅菌蒸留（Q）水で満たす。セラピストの指示の下、水面上空気中 $\alpha$ 線の濃度を約1M～10MBq/m<sup>3</sup>の範囲で調整する。患者は所定の人工呼吸器を使用して、サクションチューブを通してラドンを指定された時間経肺摂取する。

### 実効線量の算出

内部被ばく線量はICRP Publication137に掲載されている次式を用いて算出した。<sup>33</sup>

$$Deff = Q \times F \times T \times K,$$

ここで、Qはラドン濃度、Fはラドン間の平衡係数、Tは吸入時間、そしてKは実効線量係数である。仮に、上記ラドンルーム内に40分間滞留した場合、実効線量は、次のように計算されます。

$$Deff = 200,000 \text{ Bq/m}^3 \times 0.4 \times 40/60 \text{ 時間} \times 6.7 \times 10^{-6} \text{ mSv/Bq hm}^{-3}$$

この結果、 $Deff = 0.36 \text{ mSv}$ となる。

なお、ヒトでの放射線誘発白血病のより高い線量及び犬での寿命延長の線量率から、<sup>34,35</sup> 低線量ラドン療法には健康上のリスクがないことが示唆される。

### 天疱瘡患者Aの治験

患者Aは69歳の女性で、2017年10月4日に2ヵ所に肥大を有する「陳旧急性心筋梗塞」と診断され1箇所にステント治療が実施された。さらに数か月後、彼女にかゆみを伴う出血性紅斑が彼女の全身に現れ、2018年3月29日に「水疱性類天疱瘡」と診断された。その後、20mgのプレドニゾロン（Predonine®）を摂取し始め、又同時に副腎皮質外用剤を使用したが、天疱瘡病態の改善はみられず、全身に生じた痒み、腫れ、出血等が悪化した；ピーク時には交換する必要があり、仕事中は毎日、ガーゼの覆いと下着を頻繁に交換した。2018年4月11日には自己判断でPredonine®の服用を停止し、ラドン $\alpha$ 線医療を受けることになった；ラドンルーム治療（ $\alpha$ 線濃度 $0.2 \text{ MBq/m}^3$ 、滞留時間40分間）、引き続き $\alpha$ -Radiorespiro-Rn（ $\alpha$ 線濃度 $1 \text{ MBq/m}^3$ 、吸引時間60分間）からのラドン摂取を1週間に1～2回の頻度で、3ヶ月間で総計17回受けた。2018年6月5日からは、仕事の関係で7月31日迄の間、毎週1～2回の頻度で1時間ラドン摂取を8回受けた。その結果、8月以降には多少“天疱瘡”的かゆみがあるものの、発赤と浮腫は消失したが（図1）、同一頻度でラドン治療を継続した。また、陳旧急性心筋梗塞に関しては、患者の状態はステント未治療の血管も改善していた。さらに、LDH活性、血糖値、及び糖化ヘモグロビン（HbA1C）値の血液検査結果に関しても、ラドン吸入開始前3月28日での数値、各々 $282 \text{ IU/L}$ 、 $196 \text{ mg/L}$ 、及び9.8%であったが、2018年10月25日には、各々 $223 \text{ IU/L}$ 、 $126 \text{ mg/L}$ 、及び7.1%に迄低下した（表1）。最近の報告<sup>36</sup>によれば、天疱瘡は糖尿病治療薬の摂取により発症するかもしれないとのことであるが、彼女にはこの抗糖尿病薬の摂取の経歴はない。



(A) March 27<sup>th</sup> in 2018

(B) August 1<sup>st</sup> in 2018

図1 ラドンα線医療実施前後の皮膚表面写真

表1 ラドンα線医療実施後の糖尿病関連マーカーの変化

Date Marker	Standard-value	Mar. 28, 2018	May. 10, 2018	Jun. 28, 2018	Jul. 18, 2018	Sep. 06, 2018	Oct. 25, 2018
LDH (IU/l)	106-211	342	305	261	267	221	223
Glucose (mg/l)	60-110	196	159	100	169	124	126
HbA1C (%)	4.6-6.2	9.8	8.8	7.8	*	7.2	7.1

From March 25<sup>th</sup> in 2018, the treatment was started. She stayed in a room with a  $^{222}\text{Rn}$  concentration of  $0.2\text{MBq}/\text{m}^3$  for 40 min, resulting in aspirating  $^{222}\text{Rn}$  gas through the lungs by respiration. She had the treatment once to twice a week for the first 3 months, and once to twice a week from August 2018. LDH, lactate dehydrogenase; HbA1C, glycated haemoglobin.

## 糖尿病患者Bの治験

70歳の男性患者Bは、2017年12月から軽度の発熱が続き、2018年1月29日に彼は高血糖のために東京都内の病院を訪れ検査を受けた。その結果、HbA1C値は11.2%と高い数値であった。その後直ちに、彼は毎日筋肉内注射を開始し、同時に就寝前に糖尿病治療薬ランタスを服用した。しかしながら、改善が全くみられなかつたことから、ラドンルーム治療を2018年3月9日から開始した。ルーム内のラドン濃度は $0.2\text{MBq}/\text{m}^3$ で、40分間ラドンを摂取（線量約 $0.4\text{mGy}$ ）した。治療開始後2ヶ月間は1日2回で週1回、5月2日以降は1日2回で週4回の頻度でラドンを摂取した。因に、最初の2ヶ月（8回）とその後の8月6日迄（14回）の線量は、それぞれ約 $6\text{mGy}$ 、及び $40\text{mGy}$ である。その結果、糖尿病のマーカーHbA1Cの値は8月6日以降改善し始め、2018年11月7日には正常値上限迄低下した（表2）。

表2 ラドンα線医療実施後の糖尿病関連マーカーHbA1Cの変化

Date Marker	Standard- value	Jan. 29, 2018	Mar. 14, 2018	Apr. 04, 2018	Aug. 06, 2018	Sep. 26, 2018	Oct. 17, 2018	Nov. 07, 2018
HbA1C (%)	4.6-6.2	11.2	8.4	7.3	6.5	6.3	6.3	6.2

From March 9th in 2018, the treatment was started. He stayed in a room with a  $^{222}\text{Rn}$  concentration of  $0.2\text{MBq/m}^3$  for 40 min, resulting in aspirating  $^{222}\text{Rn}$  gas through the lungs by respiration. He had the treatment twice a day for the first 2 months and 4 times a week from May 2nd in 2018.

HbA1C, glycated haemoglobin.

## 考察

本治験では、何れも Th1/Th2 バランスの異常をきたして発症したと思われる 2 名の患者（天疱瘡と糖尿病）に対しラドン α 線医療を実施した。これらの患者に対し、低線量の γ 線照射が Treg を誘導することで Th1/Th2 バランスが調節され正常化すると言う私達の過去の動物実験結果に基づいてラドン α 線医療が計画された。この誘導は、γ 線や α 線を照射した異なる 3 種の自己免疫疾患マウスモデルで共通した機序であった。<sup>19-21</sup> 一方で、私達は慢性大腸炎患者やリウマチ患者に対するラドン α 線医療による改善効果も既に得ている。<sup>31,37</sup>

### 患者A

本治験での患者 A は、陳旧心筋梗塞と高血糖症を有する類天疱瘡患者である。2018年4月11日～7月31日までの約 3 ヶ月半の間に、合計 25 回のラドン α 線医療を受けた。その結果、8 月以降は多少“泡状天疱瘡”的痒みがあるものの、発赤と浮腫は消失した。なお、その後もアフタケアの為に週に 1～2 回の頻度でラドン α 線医療を継続して受けている。また、陳旧急性心筋梗塞に関してはステント未治療の血管も改善、又同時に糖尿病マーカーも正常範囲上限値まで低下した。なお、彼女の糖尿病マーカーである血糖値と HbA1C の結果については、本医療開始時の 2018 年 3 月 28 日では、其々  $196\text{ mg/L}$ 、及び 9.8% であったが、同年 10 月 25 日には  $126\text{ mg/L}$ 、及び 7.1% まで低下した。この結果により、糖尿病罹患天疱瘡患者に対するラドン α 線医療の有益効果が示唆された。天疱瘡及び糖尿病態が Th1/Th2 のアンバランス（異常）により発症することから、ラドン α 線医療による両病態の改善は理解することができる。しかしながら、この患者の心筋梗塞からの回復は如何なる機序で誘導されたのであろうか？糖尿病性合併症に対する低線量放射線の影響を検討した報告は既に幾つかある。その内、最も重篤な合併症は、心肥大と前頭前野の変化が含む心臓リモデリングに

よって特徴付けられる糖尿病性心筋症である。これら的心機能障害は心不全に繋がる。Zhang 等は、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発 I 型糖尿病マウスマodelを用いて、低線量 X 線の心機能障害に及ぼす影響について検討した。この結果、彼らは 25~50mGy の X 線照射がこの糖尿病性心筋症を抑制することを明らかにした。さらに、その抑制メカニズムとして、Akt 介在 MDM2/P53 経路及び Nrf2/keap1 経路を介した糖尿病誘発性アポトーシスと酸化ストレスの低線量 X 線による抑制を示唆した。<sup>38</sup> 別の研究グループは II 型糖尿病ラットを用いて、① 塩基性線維芽細胞成長因子 (bFGF)、② 亜鉛の単独局所治療、及び③ 低線量 X 線 (LDR、75 mGy)、各単独処理群、及び 2 群、あるいは 3 群の組合せで創傷治癒効果を検討した。その結果、LDR・bFGF・亜鉛の併用群に創傷治癒に対する優れた効果が得られたことを見出した。<sup>39</sup> この効果のメカニズムとして、LDR の X 線を繰り返し照射することで、骨髄及び循環中の CD31<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> 幹細胞、並びに血管再生・細胞増殖・マトリックスメタロプロテイナーゼ-2 (MMP-2) 発現誘導されることを報告している； MMP-9 の発現が促進される結果、糖尿病における皮膚創傷治癒が有意に促進されたと推定している。さらに、II 型真性糖尿病マウスマodelでも LDR の X 線 (50~75mGy) の全身照射実験が行われており、LDR 照射が糖尿病に伴う異常な腎臓の肥大、機能障害、又は病理学的変化を改善することを示唆している。<sup>40</sup> ラドン α 線医療の疾患改善機序については多くの未解決の点があるが、インスリン抵抗性とそれに続く脂毒性、炎症、及び脂質異常によって惹起されるさらなる酸化ストレスを抑制すると思われる。これらの機序は天疱瘡患者における心筋梗塞に対する改善を理解する手助けになるかも知れない。

#### 患者 B

ラドン α 線医療の糖尿病に対する改善効果を確認する目的で、糖尿病患者 B でその治療効果を検討した。彼に対するラドンルーム治療は 2018 年 3 月 9 日より開始した。最初の 2 ヶ月間は 1 日 2 回で週 2 回のラドン摂取 ( $\alpha$  線濃度 0.2MBq/m<sup>3</sup>、40 分間) を、5 月 2 日~8 月 6 日の間は 1 日 2 回で週 4 回 (線量 ≈ 26mGy) の治療を受けた。その結果、1 月 29 日に 11.2% だった HbA1C 値は 8 月 6 日には 6.5% に減少し、2018 年 11 月 7 日には正常範囲の上限値まで低下した。

I 型糖尿病に対する IL-4 の抑制機序を肥満糖尿病マウスで検討した結果が報告されている。著者らは IL-4 が自己反応性 Th1 細胞を介して Treg を増加さ

ることで、インスリン炎及びインスリン非依存型糖尿病の発症を抑制したと結論づけている。<sup>41</sup> さらに、ラドン吸入動物器官での抗酸化能の活性化も報告されており、<sup>42,43</sup> このラドン摂取糖尿病患者でも同様な現象が期待される。

これまで、免疫疾患の発症過程でのTh1/Th2バランス維持の損失が多いに拘るとされてきたが、CD4 T細胞の多様性と可塑性が明らかになりつつあることから、この疾患誘導モデルは再検討されつつある。1980年代に同定されたTh1 やTh2のCD4 T細胞に加えて、Th17細胞、Th9細胞、濾胞性ヘルペーT (Tfh) 細胞等、種々のサブセット（細胞集団）が見出されている。<sup>44-46</sup> 本論文では、既に明らかになっているTh1、Th2、Th17、及び Treg に焦点を当てて、得られた結果を考察する。

上に記載した様に、私達は種々の自己免疫病態に対する $\gamma$ 線照射の改善にTregs 増加の寄与を報告している。天疱瘡はTh1優位のEAEとは異なるが、低線量放射線によって誘導されるTh1/Th2バランスを正常状態に戻す機序は共通していると考えられる。そこで、私達がこれまでEAEで解明してきた低線量放射線によるTreg 誘導からのTh1/Th2バランスの正常化の詳細を以下に記述する。<sup>20</sup> EAEは中枢神経系の炎症を伴うことを特徴とする。この炎症にはミエリン鞘の破壊及び好中球やミエリン構成タンパク質特異的CD4<sup>+</sup> T 細胞の炎症細胞の中枢神経系へ浸潤を伴う。これら炎症性免疫細胞は、炎症と脱髓を誘導するサイトカイン（IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 等）を産生する。これらのサイトカインのうち、TNF- $\alpha$  はEAE病態の発症過程に重要な役割を果たすことが示されている。<sup>47</sup> また、IL-6はBリンパ球を活性化し、形質細胞からの抗体産生を促す。過剰な抗体産生はEAEの病理に関与する。さらに、Th1優位な免疫応答により活性化された細胞傷害性T細胞も標的細胞を直接損傷する。さらに、Th17から産生されるIL-17は炎症性サイトカイン及びケモカインをコードする遺伝子の転写を誘導する。IL-17とIFN- $\gamma$  は免疫応答中のサイトカイン産生細胞の分化を相互に制御し、特に、EAE病態の進展にはIFN- $\gamma$ よりも遙かに重要な役割を果たすだとすると考えられている。<sup>48</sup>

一方、Tregは自己免疫反応を強く抑制し、又 病態の制御に関与する。<sup>10,49</sup> 私達に以前の研究では、EAEモデルマウスはSJL/Jマウス（6週齢、雌）を以下の方法で調製したエマルジョンで免疫することによって作製した；ミエリン塩基性タンパク質（MBP）をcomplete freund's adjuvant (CFA) に懸濁することで“エマルジョン”を調製した。マウスは1週間に1回の頻度で4週間、 $\gamma$ 線

(0.5Gy) を全身照射した。その結果、照射群では非照射群と比較して、病態の発症率、病理学的状態、スコア、体重減少、及び病態進展の遅延の抑制がみられ、 $\gamma$ 線照射によるEAE病態の改善が示唆された。<sup>20</sup> 炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-6、& IL-17) 及びCD8 $^{+}$ 細胞傷害性T細胞はEAE発症に重要な役割を果たす。EAE群で両者は何れも上昇するが、 $\gamma$ 線照射によりこれらの増加も抑制された。Th1/Th2バランス(IFN- $\gamma$ /IL-4比) は非照射EAEにおいてTh1優位であるが、 $\gamma$ 線照射によるIFN- $\gamma$ の低下に伴い正常化された。また、EAE群で有意に高い自己抗体産生レベルのも $\gamma$ 線照射により抑制された。この抑制は、抗相産生に深く関与するB細胞の分化に拘るIL-6産生量の低下によるものと考えられる。反対に、IL-17の産生は $\gamma$ 線照射によって有意に抑制された。

EAE病態制御での過剰な免疫反応に対するTregの抑制作用が報告されていることから、脾リンパ球細胞におけるCD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$  (Treg) 細胞の含有比率を検討した。この結果、 $\gamma$ 線照射群での有意な増加が確認された。Th17とTregは何れも、ナイーブCD4 $^{+}$  T細胞から分化し、IL-6がTregの分化を抑制することは周知の通りである。<sup>15,50</sup> 従って、IL-6はナイーブCD4 $^{+}$  T細胞からTh17及びTreg細胞への分化制御経路での極めて重要な制御因子の1つである。しかしながら、両細胞は相反する機能を果たす；即ち、Th17は自己免疫と炎症を誘導、一方、Tregはこれらの現象を抑制し、免疫恒常性を維持する。従って、「Th17/Tregバランスに与える因子に関する機序の解明」は、自己免疫と寛容をよりよく理解する為に重要である。<sup>51,52</sup> 私達のこれまでの研究に於いては、IL-6産生が $\gamma$ 線照射によって抑制されことで、Tregへの分化が促進、その結果がTh17の減少に繋がった。私達は $\gamma$ 線照射が炎症性サイトカイン産生の抑制を誘導、Th1/Th2バランスの正常化、細胞傷害性T細胞の減少・脳炎誘発性自己抗体産生の低下、これらがTreg誘導によるEAE病態の改善をもたらすことをマウスモデルで明らかにした。Th1/Th2バランス以外に、さらにTh17/TregバランスがEAE病態の改善に寄与するものと思われる。

以上総括すると、天疱瘡及び糖尿病患者ではラドン $\alpha$ 線医療によりTregが上方制御され、Th1/Th2バランス異常が改善されたと考えられる。さらに、これら結果は、Th1優位なりウマチをはじめとする自己免疫のみならず、Th2優位自己免疫疾患に対してもラドン療法が有効であることを示唆する。臨床での詳細なこれら機序の検討は困難であろうが、この課題は非常に重要で、且つ早急に実施される必要がある。

## 結論

放射線療法は主に高線量の放射線で標的腫瘍を破壊する為の治療法として用いられて来ている。本稿では、低線量の非標的ラドン $\alpha$ 線医療により顕著に改善した治験を紹介した。また、私達は低線量放射線が二つの難治性自己免疫疾患やリウマチ等に作用する生物学的機序を考察した。ラドン $\alpha$ 線医療は、適切に実施されることにより、重度の苦痛からの救済や通常の生活への復帰を可能にすると言う極めて有益な効果をもたらす。

自己免疫疾患に対しては、今日持続的な緩和と効果的な治療法が他に無いことから、主として抗炎症剤を用いた対症療法で治療されている。Tregが低線量放射線の外部又は内部照射によって誘発されることから、この治療法はリウマチを含むTh1優位、及びTh2優位自己免疫疾患にも有効であろう。

$\alpha$ 線による治療は非常に重要な利点を有するから、開業医によって速やかに評価されるべきである。また本法のリスクは、非常に低いと考えられることから、難治性自己免疫疾患治療に迅速に承認されるべきであると考える。

## 引用文献

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol.* 1989; 7:145-173.
2. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2(12):933-944.
3. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28:445-489.
4. Christen U, von Herrath MG. Manipulating the type 1 vs type 2 balance in type 1 diabetes. *Immunol Res.* 2004; 30(3):309-325.
5. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23:683-747.
6. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2004; 202:175-190.
7. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22:789-815.
8. Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunol Rev.* 2006; 212:238-255.
9. Hirahara K, Yamashita M, Iwamura C, Shinoda K, Hasegawa A, Yoshizawa H,

- Kosek H, Gejiyo F, Nakayama T. Repressor of GATA regulates TH2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(3):512-520.e11.
10. Taylor PA, Noelle RJ, Blazar BR. CD4(+)CD25(+) immune regulatory cells are required for induction of tolerance to alloantigen via costimulatory blockage. *J Exp Med.* 2001; 193(11):1311-1318.
11. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22:531-562.
12. Baecher-Allan C, Hafler DA. Human regulatory T cells and their role in autoimmune diseases. *Immunol Rev.* 2006; 212:203-216.
13. Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2018; 19(7):665-673.
14. Belge K, Brück J, Ghorechi K. Advances in treating psoriasis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6:4. doi: 10.12703/P6-4
15. Zheng SG. Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are they mutually exclusive? *Am J Clin Exp Immunol.* 2013; 2(1):94-106.
16. Tanaka T, Tago F, Fang SP, Shimura N, Kojima S. Repeated 0.5 Gy gamma-ray irradiation attenuates autoimmune manifestation in MRL-lpr/lpr mice. *Int J Radiat Biol.* 2005; 81(10):731-740.
17. Tago F, Tsukimoto M, Nakatsukasa H, Kojima S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates autoimmune disease in MRL-lpr/lpr mice with suppression of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>B220<sup>+</sup> T-Cell proliferation and with up-regulation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Radiat Res.* 2008; 169(1):59-66.
18. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, Tago F, Masada A, Kojima S. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res.* 2008; 49(4):381-389.
19. Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Tokunaga A, Kojima S. Repeated gamma irradiation attenuates collagen-induced arthritis via up-regulation of regulatory T cells but not by damaging lymphocytes directly. *Radiat Res.* 2010; 174(3):313 -324.
20. Tsukimoto M, Nakatsukasa K, Sugawara K, Yamashita Y, Kojima S. Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis with up-regulation of regulatory T cells and suppression of IL-17 production. *Radiat Res.* 2008; 170(4):429-436.

21. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res.* 2006;165(3):337-342.
22. Takahashi H, Kuwana M, Amagai M. A single helper T-cell clone is sufficient to commit polyclonal naive B-cells to produce pathogenic IgG in experimental pemphigus vulgaris. *J Immunol.* 2000; 182(3):1740 -1745.
23. Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T. Use of autoantigen knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest.* 2000; 105(5):625-631.
24. Ujiie H, Shibaki A, Shinkuma S, Moriuchi R, Qiao H, Shimizu H. Noncollagenous 16A domain of type XVII collagen-reactive CD4+T cells play a pivotal role in the development of active disease in experimental bullous pemphigoid model. *Clin Immunol.* 2012; 142(2):167-175.
25. Lee SH, Hong WJ, Soo-Chan Kim Soo C. Analysis of serum cytokine profile in pemphigus. *Ann Dermatol.* 2017; 29(4):438-445.
26. Azar S, Tamim H, Beyhum HN, Habbal Z, Almawi WY. Type I (insulin-dependent) diabetes is a Th1- and Th2-mediated autoimmune. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999; 6(3):306-310.
27. Christen U, von Herrath MG. Manipulating the type 1 vs type 2 balance in type 1 diabetes. *Immnol Res.* 2004; 30(3):309-325.
28. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes.* 1994;43(5):613-621.
29. Huaang X, Yuang J, Golddard A, Foulis A, James RF, Lernmark A, Pujol-Borrell R, Rabinovitch A, Somoza N, Stewart TA. Interferon expression in the pancreases of patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 1995;44(6):658-664.
30. Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res.* 2006; 165:337-342.
31. Kojima S, Thukimoto M, Cuttler JM, Inoguchi K, Ootaki T, Shimura N, Koga H, Murata A. Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation; a case report. *Dose-Response.* 2018; 16(3):1-8.
32. Kojima S, Cuttler JM, Shimura N, Koga H, Murata A, Kawashima A. Present and future prospects of radiation therapy using  $\alpha$ -emitting nuclides. *Dose-Response.* 2018;16(1):1-8.

33. International Commission on Radiological Protection. Occupational intakes of radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Annals of ICRP*. 2017;46(3/4).
34. Cuttler JM. Evidence of dose threshold for radiation-induced leukemia: absorbed dose and uncertainty. *Dose-Response*. 2019; 17(1):1-2.
35. Cuttler JM, Feinendegen LE, Socol Y. Evidence of a dose-rate threshold for life span reduction of dogs exposed lifelong to  $\gamma$ -radiation. *Dose-Response*. 2018;16(4): 1-5.
36. Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(2):243-524.
37. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. *Dose-Response*. 2017; 15(1):1-7.
38. Zhang F, Lin X, Yu L, Li W, Qian D, Cheng P, He L, Yang H, Chi Zhang C. Low-dose radiation prevents type 1 diabetes-induced cardiomyopathy via activation of AKT mediated anti-apoptotic and anti-oxidant effects. *J Cell Mol Med*. 2016; 20 (7):1352-1366.
39. Zhang H, Cheng J, Lv Y, Li F, He G, Wang B, Cai L, Guo WY. Repeated whole-body exposure to low-dose radiation combined with topical application of basic fibroblast growth factor and zinc accelerates wound healing in diabetic rats. *Dose-Response* 2018; 16(3):1559325818789845.
40. Shao M, Lu X, Cong W, Xing X, Tan Y, Li Y, Li X, Jin L, Wang X, Dong J, Jin S, Zhang C, Cai L. Multiple low-dose radiation prevents type II diabetes-induced renal damage through attenuation of dyslipidemia and insulin resistance and subsequent renal inflammation and oxidative stress. *PLOS ONE*. 2014; 9(3):e92574.
41. Cameron MJ, Arreaza GA, Zucker P, Chensue SW, Strieter RM, Chakrabarti S, Delovitch TL. IL-4 prevents insulitis and insulin-dependent diabetes mellitus in nonobese diabetes mice by potentiation of regulatory T helper T cell function. *J Immunol*. 1997; 159(10):4686-4692.
42. Ma J, Yonehara H, Ikebuchi M, Aoyama T. Effect of radon exposure on superoxide dismutase (SOD) activity in rats. *J Radit Res*. 1996; 37(1):12-19.
43. Kataoka T. Study of antioxidative effects and anti-inflammatory effects in mice due to low-dose X-irradiation or radon inhalation. *J Radit Res*. 2013; 54(4):587-596.

44. Steinman L. A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nature Med.* 2008; 13(2):139-145.
45. Hirahara K, Nakayama T. CD4+T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol.* 2016; 28(4):163-171.
46. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol Rev.* 2004; 202: 175-190.
47. Villarroya H, Marie Y, Ouallet JC, Le Saux F, Tehelingerian JL, Baumann N. Expression of TNF alpha in central neurons of Lewis rat spinal cord after EAE induction. *J Neurosci Res.* 1997; 49(5):529-599.
48. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, Sudo K, Iwakura Y. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2006; 177(1):566-573.
49. Mimran A, Cohen IR. Regulatory T cells in autoimmune diseases: anti-ergotypic T cells. *Int Rev Immunol.* 2005; 24:159-179.
50. Gaffen SL, Hajishengallis G. A New Inflammatory Cytokine on the Block: Re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 Cells and IL-17. *J Dent Res.* 2008; 87(9): 817-828.
51. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441(7090):235-238.
52. Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3):730-713.