

Title	相互癒着による癌細胞の放射線感受性の変化
Author(s)	松沢, 大樹; 中村, 護; 阿部, 光延
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(3), p. 319-321
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14753
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

相互癒着による癌細胞の放射線感受性の変化

愛知県がんセンター研究所放射線部

松 沢 大 樹

東北大学医学部放射線医学教室

阿 部 光 延 中 村 護

(昭和43年10月11日受付)

Radiosensitivity of Agregated Tumor Cells

Taiju Matsuzawa

Department of Experimental Radiology, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya

Mitsunobu Abe and Mamoru Nakamura

Department of Radiology, Tohoku University, School of Medicine, Sendai

Although a large number of publications have appeared on the radiosensitivity of free cell in recent year, little is known about the radiosensitivity of agregated cells. The work reported here is designed to make clear the alteration of the radiosensitivity of cells by agregation.

Ascites Hepatoma 13 cells in Hanks solution agregated each other and grow a lump of cells after incubation at 37°C during 3 hours. Control and agregated tumor cell suspension were irradiated with the telecobalt source (Toshiba) in aerobic conditions.

Five days after tumor cell transplatation into peritoneal cavity of rats, the total number of ascite tumor cells an exponentially growing population was estimated and dose-survival curve was obtained in both tumor cells.

D_0 and n of both tumor cells were successively calculated from these dose survival curves respectively.

There was no significant difference on extrapolation number between agregated and control cells.

However D_0 of agregated tumor cells was 210 R as compared to 160 R in control counterpart, the difference is 50 R. These results lead to the following conclusion: the radiosensitivity of agregated ascites tumor cells is lower than that of control free tumor cells.

ヘパリンが入った Hanks 液に懸濁した AH13 の腫瘍細胞を常温または37°Cに一定時間以上を保ち静置すると、本来は遊離している腫瘍細胞が沈澱して癒着しいろいろな大きさの細胞塊を作る。

5°C以下ではこの現象は観察されない。この細胞塊は激しく振つたり、駆込ピペットで攪拌する程度では、ばらばらにはならない。しかしこの細胞塊を再びラットの腹腔内に移植すると、遊離した自由型の腹水肝癌の本来のかたちにもどって増殖し細胞数を計数することができる。したがって細胞塊を作った状態と、細胞塊を作らない遊離細胞

の状態で放射線を照射し、ラットの腹腔内で再増殖させて放射線感受性の差を検討することができる。

実験方法

4 × 10⁶箇の AH13細胞移植4日後のラット数匹から採集した腫瘍細胞をヘパリンを含有する Hanks 液 (1 l 中にペニシリン10万単位, ストレプトマイシン50mgを含む) に懸濁させ、試験管に入れて37°Cの孵卵器中で3時間静置する。3時間後駆込ピペットで100回以上攪拌する。多くの腫瘍細胞は癒着して大小不同の細胞塊を作り激し

く振盪しても離れることはない。遊離細胞もなお多数存在するが、トリパンプルーの生体染色によつてその約 $\frac{1}{3}$ が死細胞であることが確かめられた。癒着して細胞塊を構成している細胞の中には死細胞は殆んど認められない。この腫瘍細胞懸濁液は氷冷下で小気泡を立てながら0 R, 300 R, 600 R, 900 R, 1200 R, 1500 Rのコバルト60の γ 線の照射を受けた。線量率は68R/min.である。予備実験によつて得られた資料から5日間(120時間)のラットの腹腔内再増殖で $1 \sim 5 \times 10^8$ 箇の範囲に達する生残細胞数を含むと想定される対照および被照射の均等な細胞懸濁液がそれぞれのラットの腹腔内に注射された。

上述の実験の対照として全実験過程を氷冷下で行ない、細胞が凝集しない状態の腫瘍細胞のHanks懸濁液を使用して上記と全く同じ実験が行なわれた。全実験を通じて用いられた動物はそれぞれの線量について7匹である。移植5日後に動物を倒し全腫瘍細胞をHanks液で洗い出し、白血球数を計数する方法によつて腫瘍細胞数を数え、線量-生残率曲線を得た。これから平均致死線量(mean lethal dose=MLD= D_0)および外挿指数(extrapolation number= n)を算出したことは前報⁴⁾に詳述した。

実験結果

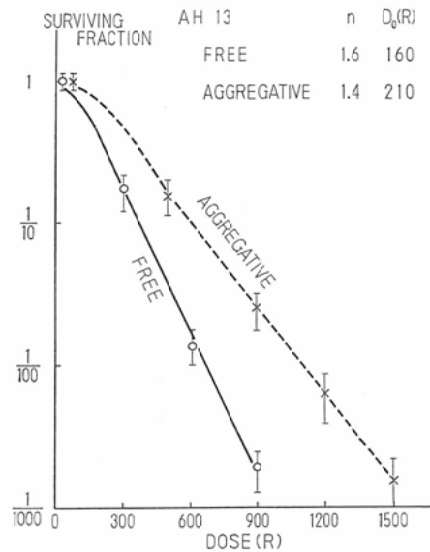
実験結果を表1に総括して示してある。線量-生残曲線は片対数座標において対照および実験両群で一定の片を持つた直線を示す。遊離した自由細胞の状態での照射を受けた対照群の平均致死線量= D_0 が160 Rで外挿指数= n が1.6であるのに対し、腫瘍細胞が凝集して細胞塊を作つた状態で照射を受けた実験群の $D_0=210$ R, $n=1.4$ となつている。 n の差はわずかで有意の差はないと考えられるが、 D_0 では実験群は対照群に対して50

Table 1. Radiosensitivity of AH 13

	D_0 (R)	n
Control	160	1.6
Agregated	210	1.4
1 Year Old Control	130	1.4

R高く、放射線抵抗性であることを示している。これは一年間累代移植を繰り返して細胞周期が短くなつたために、 D_0 が130 Rから160 Rまで変化した場合より遙かに大きい放射線感受性の変動である。

Fig. 1.



考 按

1) 酸素圧について

小気泡を立てながら照射が行なわれたが、細胞塊の内部の細胞は低酸素の状態にあつたために放射線抵抗性¹⁾を示した可能性を考えねばならない。しかしこの場合の細胞塊は polypeptide 結合で島を作り増殖する島形成性の腫瘍細胞塊のように結合が強固でなく、細胞塊を構成している個々の細胞もなおよく円形を保つていて細胞膜の多くの部分はHanks液に直接浸される程度の凝集である。したがつて固型腫瘍の内部のように細胞塊の内部の細胞が低酸素に陥り、そのために放射線抵抗性を示す可能性は殆んどないと考えられる。

2) 細胞の代謝の変化について

細胞塊を作るための操作によつて $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{2}$ の腫瘍細胞が死んでいるので、生きている細胞でも弱つていて代謝が低下している可能性は否定できない。しかし照射は対照および実験両群ともに氷冷下で行なわれているので、照射時の代謝の程度に

は差はないものと考えられる。DNA合成が活発に行なわれ、盛んに増殖している腫瘍は、再増殖能を指標として放射線感受性を把握した場合、寧ろ放射線抵抗性であることが前報²⁾³⁾で判っているので、増殖障害が起こった状態の腫瘍細胞の放射線感受性はDNA合成代謝の面からみた場合は、寧ろ高まると考えるのが妥当であり、代謝の低下によつてこの放射線抵抗性の成因を説明することがむずかしい。

3) 癒着について

細胞が癒着しているという状態が単に細胞膜が接着しているだけなのか、あるいは細胞膜のある部分を共有しているかは、この実験では明らかにされていない。しかし相当強固な癒着から単に細胞膜が接しているだけでなく、細胞膜の一部を共有し相互に何らかの物質交換が行なわれているかも知れない。トリバンプルーの生体染色では3時間37°Cに保つた後は遊離細胞の約4/5が死んでいることが確かめられたのに対して、細胞塊を作つた細胞集団には死細胞が殆んど認められなかつたという事実は、細胞膜が癒着することによつて同

じ環境下で死を免がれるような物質交換が行なわれていたと考えなければならない。同じ理由で放射線障害に対しても抵抗性を示した可能性が大きい。

癒着による物質交換に関しては別報で報告する予定である。

結 語

遊離細胞によつて構成されている自由型腹水肝癌A H13の細胞が置かれて環境を人工的に変えて細胞塊を作らせると放射線抵抗性となる。再増殖能を指標としてとらえたその放射線感受性は、対照群（遊離腫瘍細胞群）の $D_0 = 160 R$, $n = 1.6$ に対して実験群（細胞塊を作つた腫瘍細胞群）の $D_0 = 210 R$, $n = 1.4$ である。

文 献

- 1) Yoichiro Umegaki & Taiju Matsuzawa: Nippon Acta Radiologica, 38: 1327, 1963.
- 2) 松沢大樹, 中村護, 阿部光延. 日本医学放射線学会雑誌印刷中, 1968.
- 3) 松沢大樹: 癌の臨床13巻, 8号, 575頁, 1967.
- 4) 栗冠正利, 松沢大樹, 佐々木俊作: 日本医学放射線学会総雑誌, 27巻, 8号1049頁, 1967.