



Title	放射線療法と非特異的免疫賦活剤における至適併用時期に関する実験的研究 第1報 PSKの併用時期に関して
Author(s)	宮地, 千尋; 小川, 恭弘; 今城, 吉成 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1981, 41(5), p. 442-444
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15206
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

研究速報

放射線療法と非特異的免疫賦活剤における
至適併用時期に関する実験的研究

第1報 PSK の併用時期に関して

神戸大学医学部放射線医学教室

宮地 千尋 小川 恭弘 今城 吉成 今中 一文
浜田 富三雄 猪俣 泰典 木村 修治

(昭和55年11月5日受付)

(昭和55年12月15日最終原稿受付)

Experimental study on the optimal sequential combining modality
of radiation therapy and non-specific immunopotentiator PSKChihiro Miyaji, Yasuhiro Ogawa, Yoshinari Imajo, Kazufumi Imanaka,
Fumio Hamada, Taisuke Inomata and Shuji Kimura
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

Research Code No.: 600.5

Key Words: Radiation therapy, Non-specific immunopotentiator, Sequential
combining modality

Not only restoring depressed immunocompetence of the tumor-bearing host, but also suppressing the residual tumor cells by preventing immunocompetent cells from radiation damage, the combined therapy of irradiation and immunopotentiator is valuable. Although this combined bimodal therapy is already applied clinically, there are few definite data demonstrating its effectiveness. Further study about the rational combining modalities is necessary for us to obtain more effective clinical results. So in this paper, we have demonstrated the experimental study on the sequential modality of radiation therapy and immunopotentiator PSK.

Female mice of C3H/He strain aged 12 weeks were used. 5×10^6 viable tumor cells of MM46 were inoculated subcutaneously into the right hind legs on day 1.

The mice were divided into 3 groups as follows. Group 1: PSK (750 mg/kg/day) followed by irradiation was injected intraperitoneally from day 1 to day 4. Group 2: PSK (750 mg/kg/day) preceded by irradiation was injected intraperitoneally from day 7 to day 10. Group 3: saline (0.3 ml/day) was injected intraperitoneally from day 1 to day 4. Local irradiation to the right hind legs was given to each group by 6 MeV electron beam on day 4 and day 7, by two fractionate irradiation. Total dose was 3000 rad. Tumor size was measured 3 times a week.

In the control group administered saline, though tumor was diminished from day 7 to day 14, it continued to proliferate after then. In PSK administered after irradiation group, tumor growth was inhibited remarkably as compared with control group, and after day 20 tumor began to grow slowly. But the inhibition of tumor growth was observed throughout the experiment. PSK administered before irradiation group demonstrated to inhibition but tendency to enhance the tumor growth.

悪性腫瘍に対する外科療法, 放射線療法, 化学療法に次ぐ第4の治療法として, 非特異的免疫賦活剤による免疫療法が現在広く行なわれている。しかしながら, 免疫療法単独で十分な効果を期待することは非常に困難であり, 未だ明確な成果が得られないのが現況である。宿主の免疫監視機構が有効に機能し得る限界は腫瘍細胞が $10^5 \sim 10^6$ 個以下の場合であるとされ¹⁾²⁾, 実験的にも免疫療法単独では 10^5 個の腫瘍細胞抑制にとどまるといふ報告³⁾もみられる。従って, 理論的に免疫療法は微小遺残癌細胞に対しては有効であり, 他の治療法との併用療法においてその効果を最も発揮し得るものと考えられる。

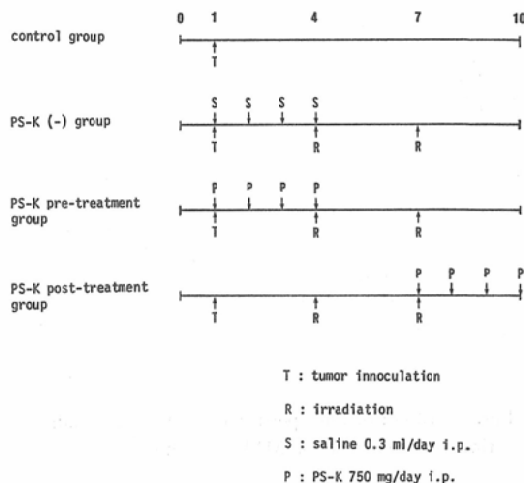
一方, 放射線療法は局所的に強い腫瘍抑制力を示すが, 同時に抗腫瘍免疫応答を担うリンパ系細胞に対する抑制的作用を有している⁴⁾⁵⁾。これらのことから免疫療法と放射線療法は相補し得る場を有している。すなわち, 放射線療法によって大部分の腫瘍細胞を破壊し, 免疫療法によって宿主の免疫応答能を賦活し残存腫瘍細胞に対する抑制能を増強するという効果が期待され, 2つの治療法の併用は悪性腫瘍の治療成績改善に向けて大きな可能性を擁していると思われる。この観点から, 放射線療法に免疫療法を併用するにあたり, 最も効果的な投与時期を検討することはきわめて有意義であると考え, 実験的にこの研究を行なった。本論文では, 放射線療法に非特異的免疫賦活剤である PSK を併用する時期に関して得た若干の知見を報告する。

実験方法

12週齢の雌性 C3H/He マウス (体重約20g) を用い, 一群10匹として実験を行なった。第1日目と同マウスの自然発生乳癌 (MM46) を腹水にて継代培養した腫瘍細胞, 5×10^6 個/匹を全マウス

の右大腿部皮下に移植し, 下記のように (Table 1) 対照群は無処置とし, 他は3群に分けて放射線照射・PSK 投与を行ない, その腫瘍効果を観察した。

Table 1 Experimental schedule



放射線照射は6MeV 電子線 (Varian, Clinac 12) を用い, 右大腿部局所に SSD 100cm, 1回線量1500rad, 2回分割にて総線量3000rad 照射した。照射に際しては, ネプタール 2.5mg/匹腹腔内投与で麻酔後, われわれの考案したマウス用電子線局所照射器具⁶⁾にマウスを固定し, 局所以外は厚さ4.5mm の銅板で遮蔽した。

免疫賦活剤として PSK (呉羽化学工業) の5%生食溶解液を用い, 750mg/kg (0.3ml/dag) を放射線照射の前あるいは後に4日間連日腹腔内投与した。

移植後4日目より週3回, 体重および腫瘍の長径・短径・厚さを測定しその積 (mm^3) によって腫瘍の大きさを記録した。

実験結果

Fig. 1 に示すように、PSK 非投与群では腫瘍移植後14日目までは一旦縮小傾向を示したが、その後再び増殖し続けた。PSK 後投与群では、移植後20日目頃までは腫瘍の縮小傾向をそれ以後は緩徐な増大傾向を認めた。しかし、全観察期間にわたり、PSK 非投与群に比べて腫瘍の発育抑制がみられた。これに対し PSK 前投与群では、腫瘍の抑制が認められないばかりか、PSK 非投与群に比べやや増大を促す傾向を示した。

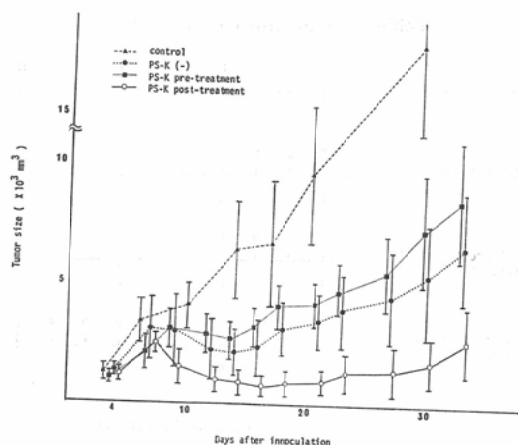


Fig. 1 Effect of interspersed PSK and irradiation for treatment of MM 46 tumor

考 案

今回の実験では、われわれの考案したマウス用電子線局所照射器具を用いることにより、担癌マウスにおいて、より生体モデルに近い放射線照射を施行することができたと考える。これにより従来多くの研究者により行われてきた全身照射とは異なり、より臨床的意義のあるデータが期待できるものと思われる。

PSK の放射線照射後投与法で認められた腫瘍発育速度の抑制は、腫瘍が大きい場合には無効

な PSK の抗腫瘍効果が放射線照射による腫瘍破壊で残存腫瘍細胞がある程度以下に減少したことにより発揮されたためであると考えられる。一方、PSK 照射前投与では、抗腫瘍効果を示さずかえって腫瘍の増殖を促す傾向を認めたことは更に検討の必要があろう。また、その機序に関しては不明であるが、PSK の前投与により免疫担当細胞が何らかの修飾を受け、放射線感受性に変化を来した可能性がある。

PSK の効果はマウスの系統によって差異を認めることが知られており⁷⁾、現在われわれは他の系統のマウスや腫瘍系を用いての検討を行なっている。

(本研究の一部は文部省科学研究費の援助によった。)

文 献

- 1) Markoe, A.M.: The effect of combined radiation therapy and chemotherapy on the immune response. *Prog. exp. Tumor Res.* vol. 25, pp. 219—228, 1980, Karger, Basel
- 2) Wrba, H.: Main issues in oncology. *Oncology*, 33: 102—104, 1976
- 3) Mathe, G., Florentin, I. and Olsson, L.: Active immunotherapy of cancer for minimal residual disease: new trends and new materials. *Prog. exp. Tumor Res.* vol. 25, pp. 242—274, 1980, Karger, Basel
- 4) Markoe, A.M. and Saluk, P.H.: Combined effects of radiation and chemotherapy on the lymphohemopoietic system with special reference to the immune response. *Front. Radiat. Ther. Onc.*, 13: 175—193, 1979
- 5) Stewart, C.C. and Perez, C.A.: Effect of irradiation on immune responses. *Radiology*, 118: 201—202, 1976
- 6) 小川恭弘, 宮地千尋, 井上善夫, 今城吉成, 木村修治: マウスの局所照射法, 免疫実験操作法 X, 日本免疫学会編, 掲載予定
- 7) Yoshikumi, C., Nomoto, K., Fujii, T. and Takeya, K.: Mouse strain difference in the expression of antitumor activity of PS-K. *Gann*, 66: 649—654, 1975