



Title	放射線高感受性腫瘍におけるアポトーシス
Author(s)	赤木, 由紀夫; 広川, 裕; 藤田, 実 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(9), p. 1082-1084
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15515
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

放射線高感受性腫瘍におけるアポトーシス

広島大学医学部放射線医学教室

赤木由紀夫 広川 裕 藤田 実 桐生 浩司
櫻本 和樹 柏戸 宏造 伊藤 勝陽

(平成5年5月24日受付)

(平成5年7月9日最終原稿受付)

Apoptosis in Radiosensitive Malignant Tumors

Yukio Akagi, Yutaka Hirokawa, Minoru Fujita, Hiroshi Kiriu,
Kazuki Kashimoto, Kozo Kashiwado and Katsuhide Ito

Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine

Research Code No. : 404.9

Key words : Radiosensitive tumors, Apoptosis, Radiotherapy

This study reported the radiation induced apoptosis in 6 cases with malignancies that were observed rapid tumor regression with radiotherapy up to 10 Gy. Microscopic examinations of 6 cases revealed the tumor cell number reduction and the appearance of apoptotic cells in the irradiated cases. It is suggested that the radiation-induced apoptosis plays an important role in rapid tumor regression by radiotherapy and occurs not only in lymphoma which has been recently reported in vitro but also in carcinoma.

はじめに

放射線治療が行われる悪性腫瘍の腫瘍縮小速度は、組織型や肉眼型の違いによる差が大きい。早期より腫瘍縮小を認めるいわゆる高感受性腫瘍では、腫瘍を構成する細胞の外的環境の他にその細胞の内的感受性の違いによると考えられているが¹⁾、その機構については不明な点も多い。

アポトーシスは1972年Kerrらによって定義されたユニークな機構を持つ細胞死であり、近年この分野における研究は各分野においてめざましい進歩を遂げつつある²⁾。

今回我々は、約10 Gyの外部照射で著明な腫瘍縮小を認めた悪性腫瘍症例6例を病理組織学的に検討し、この早期腫瘍縮小の機構がアポトーシスによるものと思われる知見を得たので報告する。

対 象

広島大学医学部附属病院放射線科で放射線治療を施行した悪性腫瘍のなかで、約10 Gyの線量で著明な腫瘍縮小を認めた6例を検討対象とした。対象症例の内訳は、皮膚悪性リンパ腫3例、歯肉癌2例、上喉頭癌1例であり、組織型はT細胞性リンパ腫3例、扁平上皮癌3例であった (Table 1)。

方 法

放射線治療前と約10 Gy照射後の病理組織像 (H.E.染色) を顕微鏡で観察し、アポトーシスに特徴的な核の断片化を示す細胞 (以下、アポトーシス細胞) の有無と、腫瘍組織から抽出したDNAを用いてアガロースゲル電気泳動像にて評価し

Table 1 Patient characteristics

Case	Diagnosis	Histology	Radiation techniques	Biopsy timing
1	Cutaneous lymphoma	T cell lymphoma	TSEB	10.0 Gy/5 fx/2.5 w
2	Cutaneous lymphoma	T cell lymphoma	TSEB	8.0 Gy/4 fx/2 w
3	Cutaneous lymphoma	T cell lymphoma	QSEB	6.0 Gy/2 fx/3 d
4	Upper gingiva ca.	Squamous cell carcinoma	HF	12.0 Gy/5 fx/1 w
5	Naso-pharynx ca.	Squamous cell carcinoma	CF	10.8 Gy/6 fx/8 d
6	Lower gingiva ca.	Squamous cell carcinoma	HF	10.8 Gy/9 fx/1 w

TSEB ; Total skin electron beam irradiation
 QSEB ; Quater skin electron beam irradiation
 HF : Hyperfractionation, CF ; Conventional fractionation

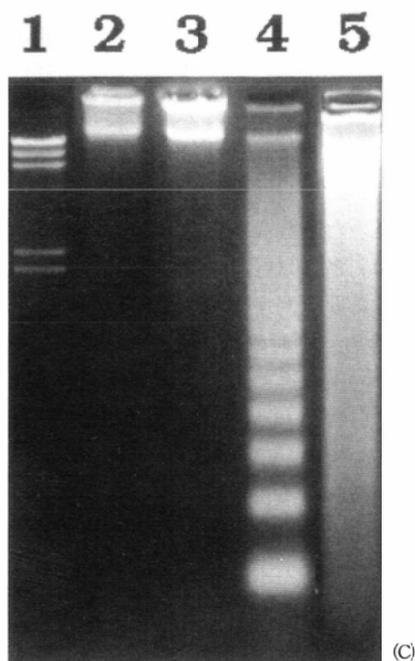
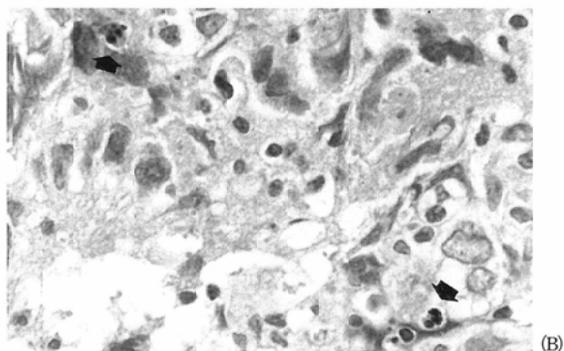
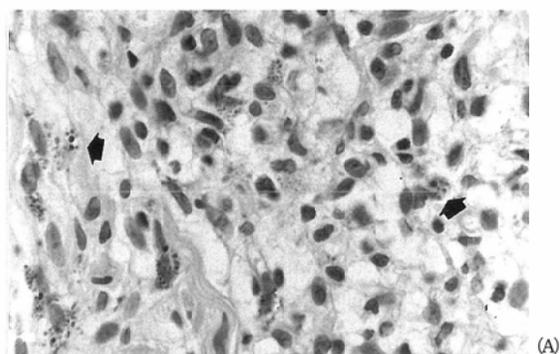


Fig. 1 Microscopic appearances (A, B) which shows apoptotic cells with apoptotic bodies (arrow) and agarose gel DNA electrophoresis (C). (A) Case 1 irradiated with 10 Gy/5 fx/2.5 w (x 400). (B) Case 4 irradiated with 10.8 Gy/6 fx/1 w (x 400). (C) Lane 1; DNA fragment size marker, lane 2; DNA was extracted from case 2 before RT, lane 3; case 3 before RT, lane 4; case 2 after 8 Gy/4 fx/2 w, lane 5; case 3 after 12 Gy/10 fx/1 w. Lane 4 shows a typical ladder pattern and lane 5 shows a smear pattern.

た³⁾。

結 果

放射線治療前の組織像では、アポトーシス細胞は認められなかったのに対して、約10 Gy照射時では、いずれの症例においても、腫瘍細胞の著明な減少とともにアポトーシス細胞の出現を認めた (Fig. 1(A), (B))。一方電気泳動像では、アポトーシスに特徴的な ladder pattern を皮膚悪性リンパ腫の2例に認め、他の4例は smear pattern を呈した (Fig. 1(C))。

考 察

放射線による腫瘍の縮小は、腫瘍を構成する腫瘍細胞の喪失によるものであり、放射線感受性と宿主の免疫能に依存していると考えられている¹⁾。近年、リンパ腫由来の培養細胞の実験系で、放射線による細胞死の機構がアポトーシスであることが解明されてきた^{3),4)}。長谷川ら⁵⁾はヌードマウスを用いたヒト移植腫瘍の実験により、組織型による放射線誘発アポトーシスの出現について光顕的に検討し、扁平上皮癌系の移植腫瘍(GTS)では20 Gy 1回照射によりアポトーシス細胞は見いだされなかったとしている。しかし自験例では、約10 Gyの外照射後に著明な腫瘍縮小を呈した6症例すべてに光顕像でアポトーシス細胞を認め、放射線によるアポトーシスの誘発は、リンパ系腫瘍のみならず、癌腫でも同様に誘発されていることを確認した。このことは、アポトーシスの誘発が早期腫瘍縮小の機構に関与し、その頻度がいわゆる放射線感受性を規定する因子である可能性を示唆するものと思われた。今回は著明な早期腫瘍縮小が認められた症例のみを対象としたが、今後は効果不良な腫瘍も対象とし、腫

瘍縮小程度とアポトーシス細胞出現を比較検討していく予定である。

今回我々は、臨床例においてDNA電気泳動像を観察し、皮膚悪性リンパ腫の2例に ladder pattern の出現を認めた。残りの4例は光顕像でアポトーシス細胞の出現が認められるにもかかわらず、電気泳動像ではネクローシスを示唆する smear pattern を呈した。in vitro の実験系でも、典型的なアポトーシスの場合に、ladder pattern を呈さないことが報告されており⁶⁾、光顕像と電気泳動像の所見の解離についての研究が現在進められている⁶⁾。

文 献

- 1) Hall EJ: Cell, tissue, and tumor kinetics: Radiobiology for the radiobiologist. 3rd ed. p.211-237, 1988, J.B. Lippincott Company, Philadelphia
- 2) Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: An historical perspective, Apoptosis: The molecular basis of cell death. Current communications 3. In Cell & Molecular Biology. p.5-29, 1991, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York
- 3) Akagi Y, Ito K, Sawada S: Radiation-induced apoptosis and necrosis in Molt-4 cells: A study of dose relationship and their modifications. IJRB, 64; 47-56, 1993
- 4) Warters RL: Radiation-induced apoptosis in murine T-cell hybridoma: Cancer Res 52: 883-890, 1992
- 5) Hasegawa M, Yamanaka M, Kato S, et al: Apoptosis of irradiated transplantable human tumor in nude mice. J Jpn Soc Ther Radiol 4. supplement 1, 156, 1992
- 6) Collins RJ, Harmon BV, Gobe B, et al.: Internucleosomal cleavage should not be the sole criterion for identifying apoptosis. IRJB 61: 451-453, 1992