

Title	放射線照射によるマウス腫瘍Ia抗原の発現とリンパ球浸潤
Author(s)	廣田, 佐栄子; 久島, 健之; 島田, 春美 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(3), p. 370-372
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17619
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

研究速報

放射線照射によるマウス腫瘍 Ia 抗原の
発現とリンパ球浸潤

神戸大学医学部放射線医学教室

廣田佐栄子 久島 健之 島田 春美 米沢 和之
副島 俊典 村上 昌雄 橋村 孝久 河野 通雄

（昭和62年12月10日受付）

（昭和63年1月21日最終原稿受付）

Radiation Induced Expression of Ia Antigen and Lymphocytes
Infiltration in Murine Tumors

Saeko Hirota, Takeyuki Kushima, Harumi Shimada,
Kazuyuki Yonezawa, Toshinori Soejima, Masao Murakami,
Takahisa Hashimura and Michio Kono
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

Research Code No. : 405.9

Key word : Mouse MM46 tumor, Irradiation, Tumor-infiltrating
lymphocytes, Ia antigen

The lymphocytes infiltrating into tumor tissue after irradiation have been proved to be helper T subset. Why the helper T lymphocytes cluster around the tumor cells is still unknown.

We analyzed the change of murine tumor surface antigen before and after irradiation and found that Ia antigen appeared after irradiation; Ia antigen is known to be recognized by helper T lymphocyte, and might be responsible to have helper T lymphocytes gather around irradiated tumor cells. Also administration of anti Ia monoclonal antibody to tumor bearing mouse was found to inhibit the anti-tumor effect in radiotherapy.

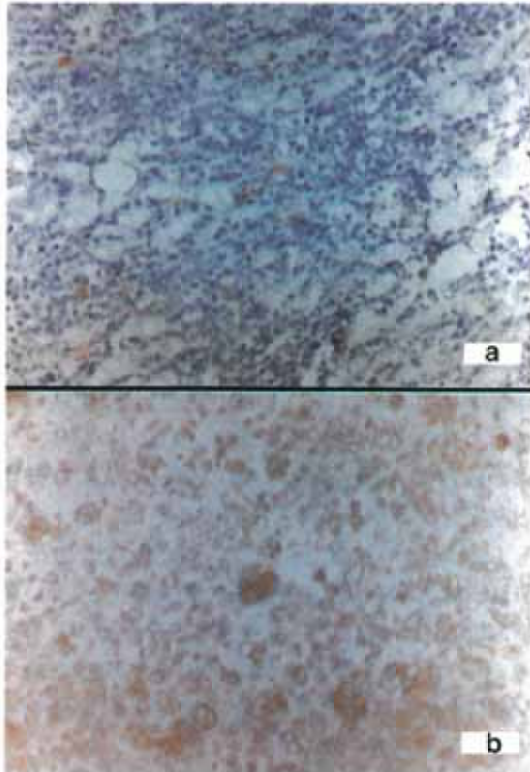
緒 言

癌の放射線治療過程に於いて一過性に癌組織及び周囲間質内のリンパ球浸潤が増強される場合があることが知られている。我々はすでにマウス腫瘍を用いて、放射線局所照射により浸潤増多するリンパ球の主体はL3T4陽性リンパ球、即ち helper/inducer T リンパ球であることを報告してきた¹⁾。同様の現象はヒト腫瘍についても報告されており、浸潤のメカニズムとして照射による HLA-DR 抗原（ヒトクラス II MHC 抗原）発現の可能性が示唆されている²⁾。マウス腫瘍においても照射による Ia 抗原（マウスクラス II MHC 抗

原）の発現が helper/inducer T リンパ球浸潤を誘導していることを示唆する知見を得たのでここに報告する。

対象及び方法

24匹の8週齢雌性のC3H/Heマウスを用い、MM46腫瘍をその右大腿部に移植した。これらを12匹ずつ非照射群・照射群の2群に分け各群2匹を組織学的検討に供し、残り10匹を(a)抗体投与群(5匹)(b)非投与群(5匹)に分け検討を行った。照射群には腫瘍移植後4日目に腫瘍局所に対し6MeV電子線にて20Gy一回局所照射を施行した。組織学的検討群は移植後11日目の腫瘍組織を



すでに我々が報告したごとく¹⁾, ABC法(一次抗体として sera-lab社 MAS053c—マウス Ia 抗原に特異的に反応—を使用)を用いて腫瘍細胞表面の Ia 抗原を染色した。また (a) 群は、腫瘍移植後 9, 10, 11 日目に MAS053c (2mg/ml, 0.01% sodium azide 混入) を生食で 15 倍に希釈したものを 0.5ml/日 静注した。(b) 群には 0.01% sodium azide を生食にて 15 倍に希釈したものを 0.5ml/日 静注した。以後経時的に腫瘍の大きさ(短径×長径×厚み)を記載し、また生存曲線を求めた。

結 果

1) 放射線照射腫瘍組織と Ia 抗原

非照射腫瘍細胞には Ia 抗原は認められない (Fig. 1a) が、照射腫瘍細胞は全体が DAB の色をとって褐色に染まり Ia 抗原の発現を示した (Fig. 1b)。

Fig. 1 The tumor tissue, MM46 tumor, before (a) and after (b) 20 Gy irradiation are shown. Although both of them were incubated with anti Ia monoclonal antibodies, only the tumor after irradiation was positively stained (brown color) for Ia antigen. The tumor tissue before irradiation only took purple color of hematoxylin used as counterstain.

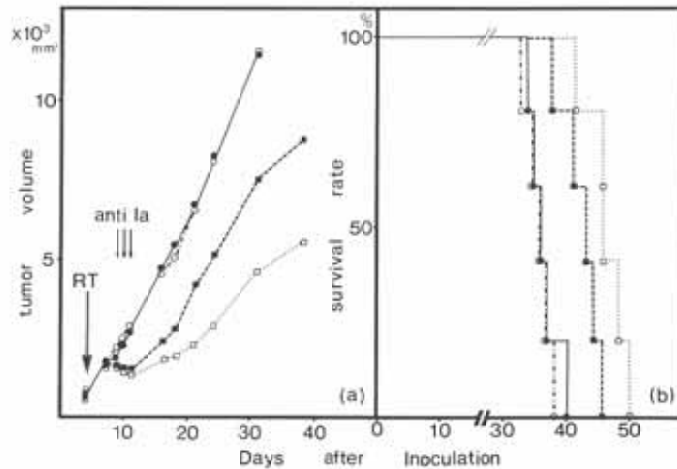


Fig. 2 The tumor growth curves and the survival curves of the following groups are shown ; ●.....● 0 Gy, ○-.-.-○ 0 Gy+anti Ia, □.....□ 20 Gy and ■----■ 20 Gy+anti Ia monoclonal antibody. The difference of tumor growth rate between the latter two groups was significant after day 17 (p<0.05).

2) 腫瘍増殖曲線 (Fig. 2a)

非照射腫瘍はほぼ直線状に増大していくが20 Gy 一回照射腫瘍では一度増殖が抑制されたあとゆるやかな増大を示した。

抗 Ia 抗体を投与した照射腫瘍では非投与群よりも増大速度が早く放射線照射腫瘍増殖抑制効果の阻害が認められた(17日以降 $p < 0.05$)が、非照射腫瘍においては抗体の投与は腫瘍の増大に影響を与えなかった。

3) 生存曲線 (Fig. 2b)

非照射群は移植後33日目より死亡し始め41日後には全数死亡した。抗体投与の有無は生存曲線に影響を与えなかった。照射群においては、抗体投与群は38日目より45日目の間で、非投与群は42日目より50日目の間で死亡し、抗体投与群の方が早期に死亡した。

考 案

今回の検討から無処置マウス MM46腫瘍には Ia 抗原は発現されていなかったが、放射線照射により発現することが示された。helper T リンパ球が抗原提示細胞上の異物の抗原を認識するためにはクラス II MHC 抗原が共に発現している必要があることがわかっているため、この Ia 抗原の発現が既に報告した照射腫瘍間質への helper T リンパ球浸潤のメカニズムと推察される。

更に、発現した Ia 抗原に特異的に結合させることによりリンパ球の抗原認識を阻害する目的で抗 Ia 抗体を投与したところ、照射による腫瘍増殖抑

制作用の阻害、照射による延命効果の阻害が認められたが、このことから浸潤 helper T リンパ球はおそらくリンホカイン等を介して腫瘍抑制的に働いていると考えられる。いいかえれば放射線照射の腫瘍抑制作用というのはその物理的作用と宿主免疫を介した生物作用の和であると考えられる。

一般に動物腫瘍は抗原性の高いものが多いと言われているが、マウス MM46腫瘍も比較的抗原性の高い腫瘍として知られている。にも関わらず無処置のマウス腫瘍は間質内にそれほど強いリンパ球浸潤は認められず、有効な宿主の免疫反応を引き起こさないままマウスは死に至る。これは、今回の検討から腫瘍細胞表面の MHC 抗原の発現と密接な関係があることが推察される。ヒトでももし腫瘍関連抗原があるならば腫瘍細胞上の MHC 抗原は免疫担当細胞への抗原提示を行い免疫応答を引き起こす上で重要な意味を持つものと考えられ、放射線治療が隠れていた腫瘍組織の MHC を明らかにすることによりその抗原性を高めうる可能性が示唆される。

文 献

- 1) 広田佐栄子, 小川恭弘, 瀬口春道: マウス放射線照射腫瘍組織浸潤リンパ球サブセットのモノクローナル抗体による解析, 日本医放会誌, 46: 1331-1349, 1986
- 2) 小川恭弘, 前田知穂, 瀬口春道, 他: 放射線腫瘍によって誘発される腫瘍免疫の証明, 日本医放会誌, 47: 845-848, 1987