The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	坦癌ラットに対する低線量全身照射の効果-肺転移の抑制と腫瘍局所での抗腫瘍効果-
Author(s)	橋本, 井子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(7), p. 418-424
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19541
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

坦癌ラットに対する低線量全身照射の効果
ー肺転移の抑制と腫瘍局所での抗腫瘍効果ー

橋本　井子

北海道大学医学部放射線医学教室（主任：宮坂和男教授）

Effects of Low-Dose Total Body Irradiation (TBI) on Tumor-Bearing Rats

Seiko Hashimoto

To investigate the anti-tumor effects of low-dose total body irradiation (TBI) histologically, 5×10^5 KDH-8 cells were implanted into the right legs of WKAH rats. According to the treatment policies, rats were divided into four groups: non-treated, TBI alone, local irradiation (LI) following TBI, and LI alone. The total dose of TBI was 0.2Gy, that of LI 10 Gy or 0.2Gy. Local irradiation of 0.2Gy had no suppressive effect on the growth of implanted tumor and/or metastasis. In the 10 Gy LI group, growth of the implanted tumor was totally suppressed, and histological findings (H-E staining) showed that there were few viable cells, few tissue-infiltrating cells, and severe fibrotic changes in the tumor tissue. In the TBI group, tumor growth was suppressed during only 7 days after TBI. However, abundant tumor infiltrating cells appeared 24 hours after TBI. Total body irradiation did not enhance the suppressive effect of LI on tumor growth. Metastases of the lung and abdominal lymph nodes were significantly suppressed by TBI. In the TBI group, using the lung-shield with 5cm lead block, the suppression of lung metastasis was the same as that in the non-shield TBI group. These results suggested that a low dose of TBI brings about anti-tumor effects through a host immune response, unlike those produced by high-dose irradiation.

Research Code No. *: 407.9*

Key words *: TBI, Hormesis, Metastasis*

Received Nov. 29, 1996; revision accepted Apr. 23, 1997

Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine (Director: Prof. Kazuo Miyasaka)

緒　言

最近の癌治療研究においては，強力な治療を行って直接癌細胞を殺すだけでなく，種々のBRM（Biological Response modifier）を用いて，癌に対する生体の反応性を高めて癌を治療しようという流れがある．

一方「軽い有害な刺激にあった生体がホメオスターシスを保とうとするために生体防御機構が賦活されること」をホルミーシスと呼ぶが，低線量の放射線でもホルミーシスが起こることが報告された1950年以降[1),2)]，低線量全身照射をBRMとして癌治療に利用する試みが行われている．

実際の臨床では，悪性リンパ腫や進行食道癌の治療に対して低線量全身照射の成果が報告されている[3)]が，いまのところ，臨床では低悪性度の悪性リンパ腫のような限られた腫瘍にしか効果が期待できないと考えられており，治療法としての役割は小さい．しかし，いまだ抗腫瘍効果発現の機序については不明な点が多く，その効果を充分に検討しているとはいいがたい．特に固形癌について抗腫瘍効果を検討した報告は非常に少ない[4),5)]．

そこで，本研究では同系の肝細胞癌を移植した坦癌ラットをモデルとして，低線量全身照射の抗腫瘍効果の検討を行った．

対象および方法

1．実験動物

雄性WKAHラットを株式会社ホクドーより購入し，8ないし12週齢で実験に供した．

2．腫瘍細胞

cKDH-8/11は，当教室で樹立した可移植性の肝細胞癌[6)]である．

培養は37°C，5%CO_2存在下で行った．細胞培養液は，RPMI1640培地（日水製薬，東京）＋10%非働化ウシ胎児血清（FBS）（GIBCO社GrandIsland, NY, USA），7.5%$NaHCO_3$, L-Glutamine 2mM, Hepesを使用した．0.02%EDTA＋0.2% Tripsin＋PBS（−）を用い，細胞を浮遊させ回収した．

Table 1　The Treatment Policies

Group	Treatment policy
1	Non-treatment（control）
2	0.2Gy TBI alone
3	10.0Gy LI following 0.2Gy TBI
4	0.2Gy LI alone
5	10.0Gy LI alone

＊TBI = Total Body Irradiation
＊LI = Local Irradiation using localized field on the tumor site of implanted tumor

3．KDH-8 細胞の*in vitro*での放射線感受性試験

cKDH-8/11細胞を10%FBSを含むRPMI1640培地に浮遊させ1×10^4/mlに調整した後，直径3.5cmの培養プレートに分注し，^{60}コバルト照射装置を用いて，各々に0Gy，1.0Gy，10Gy，50Gy照射し，24時間ごとに細胞をはがして細胞数をカウントした．照射時にはビルドアップを考慮して，シャーレの上に1cm厚のアクリル板を置いた状態で照射を行った．同様の実験を各グループ3回ずつ行って，増殖曲線を求めた．

4．放射線治療

ラットの右大腿部の筋肉内にKDH-8細胞を1×10^5個筋肉内に注射し，腫瘍移植後14日目で各群5匹ずつ6群に分け，それぞれに(Table 1)の方法で放射線治療を行った．放射線治療施行時の腫瘍径は約15mmであった．

全身照射群では，ラットの全身が含まれるように15×15cmの照射野で，0.2Gy/1回または1.0Gy/1回の照射を行った．

局所照射併用群では，全身照射終了後4時間以内に，腫瘍以外の部分を鉛ブロックで遮蔽し3×3cmの照射野を用いて10Gy/1回の照射を行った．いずれも，コバルト-60照射装置を用い，細胞を照射野の中心に置き，SCD(Source center distance)80cm，線量率96cGy/minで行った．全身照射と局所照射を併用した群では，腫瘍での線量が局所照射と全身照射の線量をあわせて10Gyになるように照射した．(全身照射0.2Gy群では，全身への0.2Gy照射の後，腫瘍部分にだけさらに9.8Gy照射を追加した)ラットは照射前にエーテルで麻酔し，固定台に固定された．さらに体表に1cm厚の柔らかな組織透過物質(アクションボーラス)をのせ，足を充分に伸展させ，腫瘍および全身への線量ができるだけ均等になるようにした．全身照射の線量はラットの体の中心でTAR法で指示した．各組織の線量を確かめるために，ブロック使用時と非使用時でラットの体表にTLD線量計を装着し，背部，胸部，腹部，足(腫瘍部)の4点で全身照射時および局所照射時の線量を測定した．

また，全身照射の肺転移に及ぼす影響が照射による肺組織の変化によるものかどうかを確認するために，肺(胸部)を5cm厚の鉛で遮蔽した状態で照射を行い，遮蔽なしの群と比較した．

5．移植腫瘍の増殖に対する治療効果(局所効果)の検討

各群ごとに，ノギスを用いて腫瘍径を測定し，腫瘍体積の径時的変化を観察した．腫瘍径は長軸と短軸を測定し，その平均値を腫瘍径とし，容積はその3乗として計算した．各群は3匹ずつで3回同様の実験を行った．

また，移植後14日(治療前)，17日(治療後3日目)，21日(治療後7日目)，50日(治療後36日目)の腫瘍組織を摘出し，ヘマトキシリン－エオジン(H. E.)染色により，腫瘍内の変化を組織学的に検討した．

6．転移に対する効果の検討

WKAHラットの大腿部筋肉内にi. m. でcKDH-8/11細胞1×10^5個を移植すると，全例で20～25日目以降で肺と腹腔内リンパ節に肉眼的転移が観察される．縦隔，腋窩など他のリンパへの転移も見られることがあるが，肝，膵，腎，副腎などへの転移は見られない．肺およびリンパ節への転移巣の数とサイズ(重量)を比較した．肺は酢酸Bovin溶液で固定し，表面から肉眼で確認できる結節の数を計測し両葉の結節の数の合計を転移巣の数とした．

さらに各群3匹で同様の実験を再度行い，両者の平均を転移巣の数とした．

結　果

1．腫瘍細胞の放射線感受性

放射線照射後のcKDH-8/11の増殖曲線を(Fig.1)に示した．

図のように，1.0Gy以下の低線量では，*in vitro*での腫瘍細胞の増殖はほとんど影響を受けないことを確認した．

2．移植腫瘍の増殖に対する低線量全身照射の効果

*in vivo*での腫瘍の成長曲線を(Fig.2，3)に示す．

局所照射単独群あるいは0.2Gy全身照射と局所照射併用群では，いずれも，照射後，腫瘍の増大は抑制され，照射後

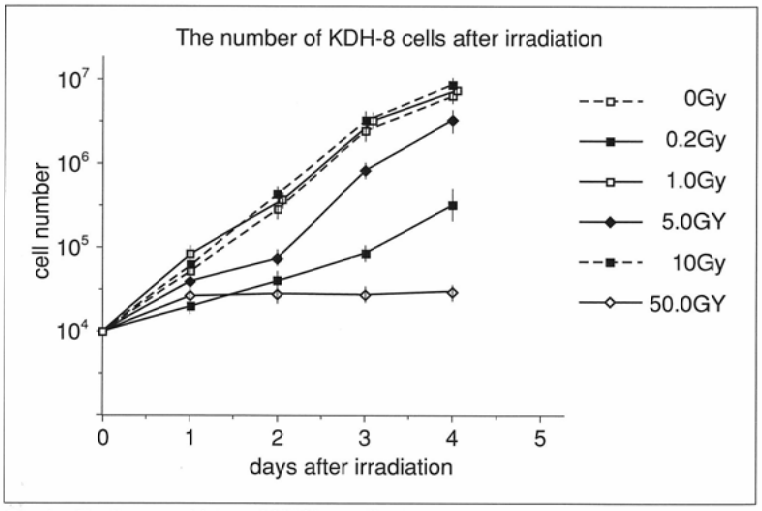


Fig.1　Radio-sensitivity of KDH-8 cells *in vitro*

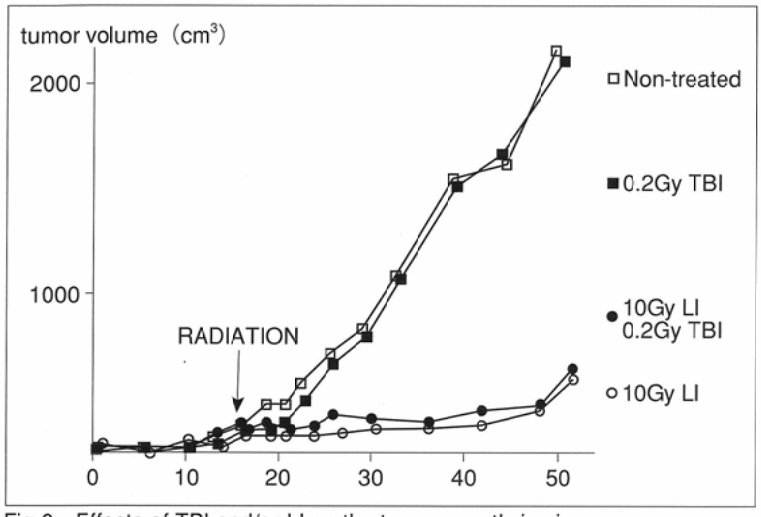


Fig.2 Effects of TBI and/or LI on the tumor growth *in vivo*

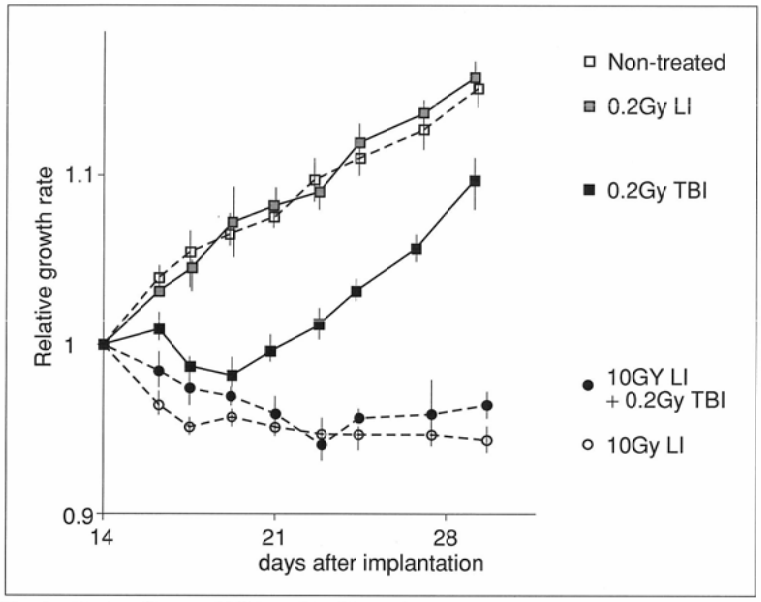


Fig.3 Early effects of TBI and/or LI on the tumor growth *in vivo*

30日目まで一定の腫瘍サイズだった．しかし，局所照射と全身照射を併用しても，局所照射単独群に比べて，有意な抗腫瘍効果の増強は見られなかった(Fig.2)．

腫瘍移植後の50日までの経過を追うと，全身照射のみでは局所腫瘍の増殖抑制は得られていない(Fig.2)．しかし，照射前の腫瘍容積で正規化した相対増殖率で検討すると(Fig.3)，全身照射単独群では，照射後 1～7日目まで一時的に腫瘍の成長が抑制されていた．全身照射群に使われたのと同線量の局所照射では，この抑制効果は認められなかった(Fig.2，3)．

3．腫瘍局所での組織学的変化(H-E染色)

無治療群と各治療群の21日目(治療後 7 日目)の腫瘍組織のH-E染色像を(Fig.4)に示す．組織学所見のまとめを(Table 2)に示す．

無治療の場合，腫瘍細胞は充実性の増殖を示し，この腫瘍系では，移植後21日目では，ほとんど浸潤細胞は見られない．わずかに顆粒球系の浸潤細胞が点在するのみである(Fig.4-A)．

低線量(0.2Gy)全身照射単独群では，21日目で，腫瘍組織内に多数の浸潤細胞が出現している．無治療群とは異なり，浸潤細胞のほとんどは単核の丸いリンパ球系の細胞である．腫瘍組織内の線維化はほとんど見られなかった(Fig.4-B)．

一方，10Gy局所照射単独群では，腫瘍細胞のほとんどが壊死に陥り，viableな腫瘍細胞は著明に減少し，腫瘍組織内に線維化と細胞浸潤が見られた．しかし，このときの浸潤細胞は，全身照射群と異なり，顆粒球系の細胞が主で，細胞浸潤の程度も全身照射群には及ばなかった(Fig.4-C)．

図には示さなかったが，局所照射に全身照射を併用した群では，局所照射単独群と同程度に腫瘍細胞の壊死が見られた．しかし，単独群に比べ，細胞浸潤の程度が多く，リンパ球系細胞の浸潤も多く見られ，単独群に比べ線維化の程度は少なかった．

4．治療後の時間経過と腫瘍組織内の変化との関係

治療後，腫瘍組織の変化が何日目から現われるかを確認するために，治療後 3 日目，7 日目，20日目，30日目の腫瘍組織のH-E染色標本を比較した(Table 3)．

その結果，無治療群では，移植後21日目(治療後 7 日目に相当)では，腫瘍内にほとんど浸潤細胞や線維化は見られず，腫瘍細胞が充実性に増殖しており，治療後20日目でも浸潤細胞はわずかで，30日目に腫瘍中心部に顆粒球やマイクロファージを主体とした細胞浸潤が見ら

Table 2 Histopathological findings of the tumor tissue on day 21 after implantation (H-E staining)

	Treatment policy	The number of tumor cells	The number of TILs	Main subpopulation of TILs	Fibrosis
1	non-treated	++++	+	Macrophage, Glanulocyte	–
2	0.2Gy TBI alone	++	++++	Lymphocyte	–
3	10Gy LI alone	+	+	Macrophage, Glanulocyte	++++
4	0.2Gy TBI + 10Gy LI	+	++	Macrophage, Lymphocyte	+++

TBI; Total Body Irradiation LI; Local Irradiation TIL; Tumor Infiltrating Lymphocytes

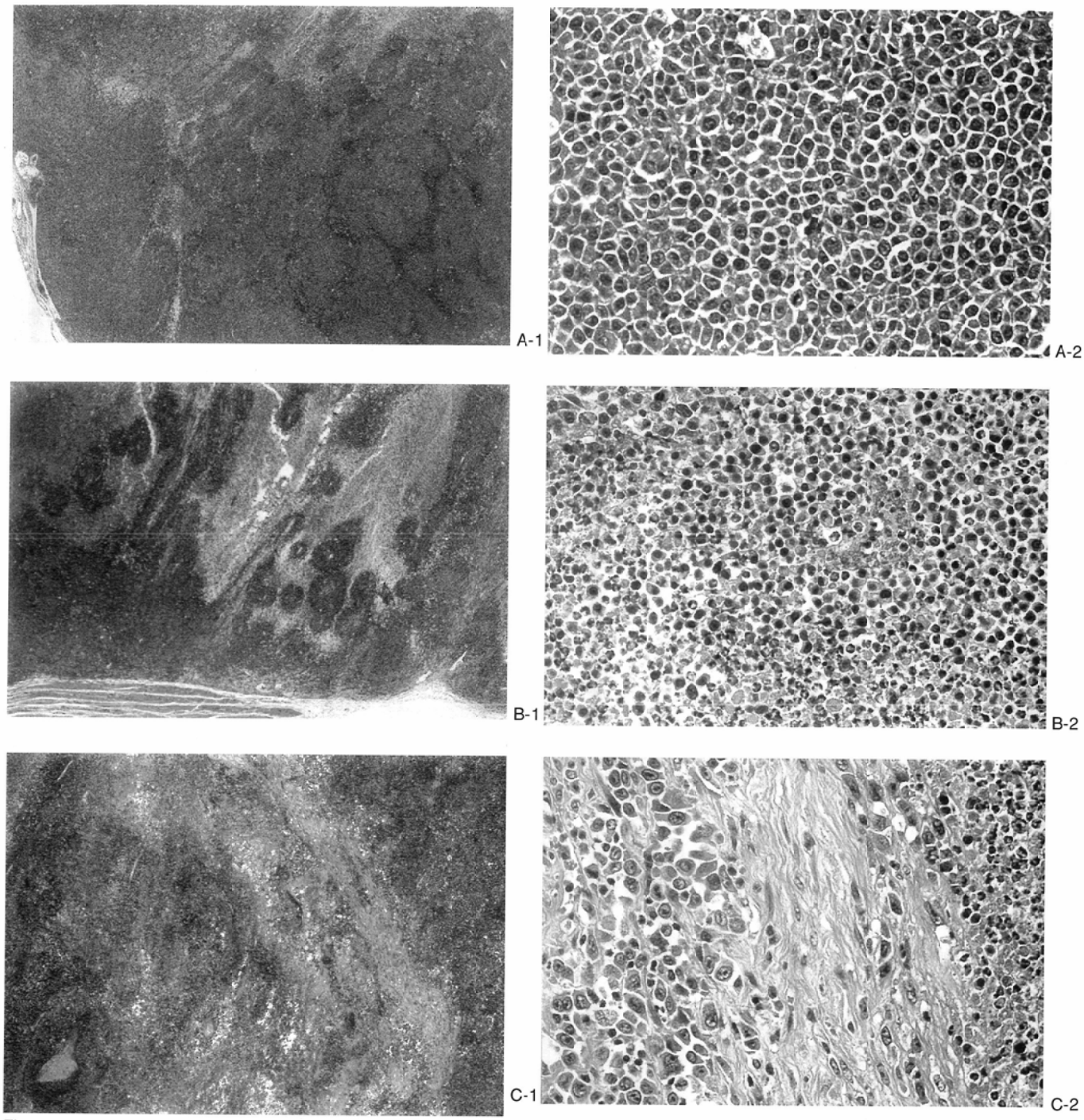


Fig.4　Photomicrographs of the Hematoxylin-Eosin (H-E) staining of the tumor tissue at 21 days sfter implantation (×40, ×400)
A-1), A-2) non-treated group,　B-1), B-2) 0.2Gy TBI group,　C-1), C-2) 10 Gy LI group

れた．

それらに対し，全身照射群では，治療後3日目～7日目に著明な浸潤細胞の増加が見られた．(表には示していないが，治療後24時間後にも浸潤細胞の増加が見られた)20日目では，腫瘍の中心部は壊死に陥っていて浸潤細胞も見られたが，腫瘍辺縁部では腫瘍細胞が充実性に増殖しており，明らかに腫瘍は再増大していた．浸潤細胞の種類も，リンパ球主体ではなく，顆粒球やマクロファージもかなり混在していた．30日目では，さらに腫瘍は増大し，組織学的にも無治療群とまったく区別がつかなかった．

局所照射群では，3日目でも腫瘍細胞の壊死や浸潤細胞の出現が見られたが，線維化は7日目ほど顕著ではなく，7日目以降に徐々に線維化が進行していったものと思われた．

20日目，30日目の腫瘍では，腫瘍のほとんどが線維組織に置き換わっており，腫瘍細胞はごくわずかしか見られなかった．

6．転移に対する効果

第1回目の実験で移植後50回目で屠殺したラットの肺の写真を(Fig.5)に示し，各群の肺転移数を(Table 4)に示す．

全身照射単独群では，非治療群に比して肺転移数が明ら

Table 3 Change of histopathological findings of the tumor tissue

		Viable tumor cells				TILs				Fibrosis			
	days after treatment	3	7	20	30	3	7	20	30	3	7	20	30
1	non-treatment	+++	++++	++++	++	−	−	−	+	−	−	−	+
2	0.2Gy TBI alone	++	+	++	+++	+++	++	+	−	−	−	−	+
3	10.0Gy LI alone	++	+	+	+	−	−	+	+	−	+	++	+++
4	0.2Gy TBI + 10.0Gy LI	++	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	++

かに減少しており($p < 0.05$)，全身照射と局所照射の併用群では，さらに肺転移が抑制された($p < 0.01$)．10Gyの局所照射でも非治療群に比して肺転移の減少が見られたが，統計学的有意差は認められなかった．0.2Gyの局所照射では，肺転移数の減少はなかった．肺の遮蔽の有無は，転移の抑制効果に影響しなかった．

大動脈周囲リンパ節への転移に関しては，(Fig.6)に平均総重量で示した．重量に関しては有意差はなかったが，肺転移と同様の抑制傾向がみられた．また，縦隔リンパ節転移に関しては，無治療群では8匹中7匹，局所照射単独群では6匹中5匹に転移が見られたのに対し，全身照射単独群では16匹中3匹にしか転移が見られなかった．

考　察

1．治療方法について

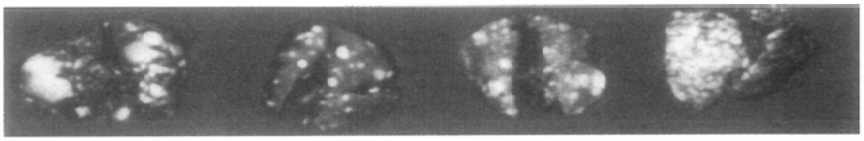
1-1　照射法

低線量全身照射のBRMとしての抗腫瘍果に関する基礎的研究は，他のBRMに比較して極めて少ない．他の研究においては，1回線量が0.01～0.20Gy程度のごく低線量を数回繰り返し照射する，または，持続的にごく少量の放射線に暴露させるなどの方法が採られることが多い[2)-5),8)]が，線量や分割回数について科学的根拠を示した報告はなく，経験的に線量が決められている状態である．一方で，放射線生物学的見地からは，総線量が同じでも分割回数によって生物学効果が異なる可能性がある．そこで，今回われわれは，より問題を単純化するために，1回照射のみを行い，効果を検討した．今回はデータとして示していないが，予備実験として0.2Gy，1.0Gy，2Gy，5Gyで同様の実験を行った結果，1.0Gy以下で抗腫瘍効果が得られたが，0.2Gy群で最も局所への細胞浸潤の増加が著明だったので，0.2Gyを全身照射線量として設定した．

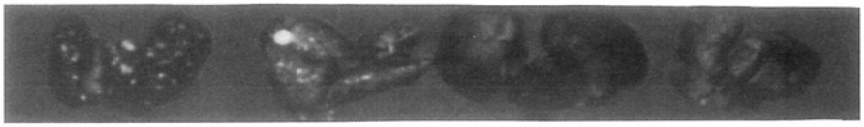
1-2　治療時期

これまでの当教室での研究により，1×10^5個のcKDH-8/

a) non-treated (control)



b) 0.2Gy TBI alone



c) 10.0Gy LI following TBI

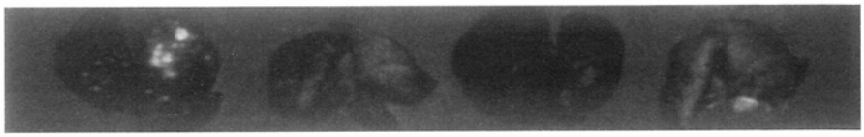


Fig.5 Sconteneous lung metastasis on day 50 after implantation
a)non-treated, b)0.2Gy TBI alone, c)10Gy LI following 0.2Gy TBI

Table 4 The mean number of metastatic nodules on lung surface at 50 days after implantation

Size	Non-treated (control)	0.2Gy LI alone	10Gy LI alone	0.2Gy TBI with lung shield	0.2Gy TBI without lung shield	0.2Gy TBI + 10Gy LI
< 1mm	289.0	301.0	178.5	111.2	116.7	32.8
1-5mm	88.5	23.2	0	1.0	0	11.4
5mm <	6.0	8.0	7.0	4.0	1.5	2.8
Total (S.D.)	383.5 (+ 62.0)	332.2 (+ 18.9)	185.5 (+ 30.2)	117.0 * (+ 43.0)	118.2 * (+ 85.2)	47.9 ** (+ 21.4)
(rats)	(n = 8)	(n = 3)	(n = 8)	(n = 3)	(n = 8)	(n = 8)

* $p < 0.05$　** $p < 0.01$

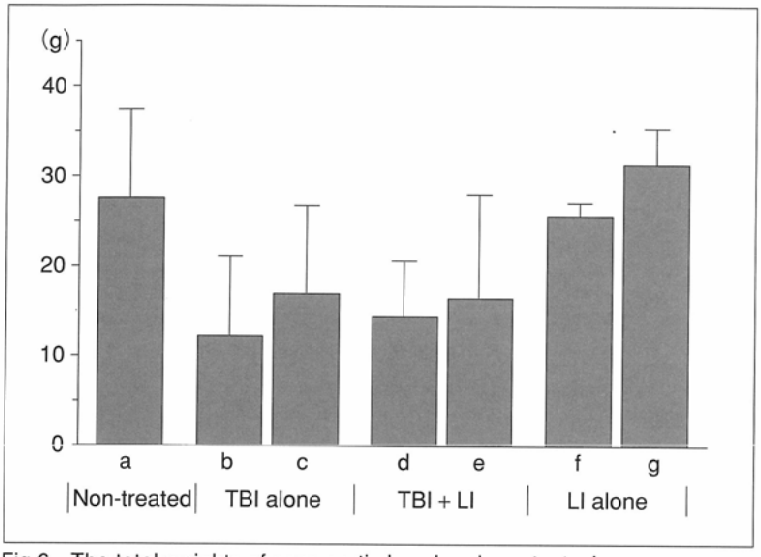


Fig.6　The total weights of para-aortic lymphnode metastasis

11を筋肉内に移植すると，10日目から腫瘍が触知可能となり，20～25日で全例に肉眼的肺転移が見られることが判かっている．一方，脾細胞のConAに対する反応性や脾細胞サブセットの変化などを指標に担癌ラットの免疫抑制を研究した結果，担癌ラットでは，腫瘍移植後14～21日で免疫抑制がピークとなることがわかっている[9]．そこで，免疫抑制がピークとなり，移植腫瘍の生着が確認でき，肉眼的にはまだ肺転移が出現していない時期(14日目)に治療を行った．

2．治療法と抗腫瘍効果の関係について

2-1　局所効果

*in vivo*での腫瘍の成長曲線ならびに腫瘍組織標本の観察から，1回の全身照射後3～7日目，免疫系の関与する抗腫瘍果が現われることが示唆された．治療を行った時点での局所の腫瘍径は15mmで，ラットのサイズを考慮すると，かなり大きな腫瘍に対して治療を行ったことになる．そのため，局所の腫瘍に関しては，免疫系の賦活による抗腫瘍効果だけでは，腫瘍を抑制できなかった．しかし，転移の抑制効果から，局所の腫瘍がもっと小さい時期に治療すれば全身照射のみで制御できる可能性が示唆された．

また，1回照射の効果は7日程度しか持続しないが，繰り返し照射を行うと，相加もしくは相乗効果によって，さらに腫瘍の縮小が得られるという報告がある[5]．至適な線量，繰り返し回数，照射間隔をどのように決めるかが今後の検討課題と考えられた．

一方，局所照射に全身照射を併用しても，局所照射単独群に比べ著明な腫瘍サイズの縮小が見られなかったが，組織学的検討により，浸潤細胞の増加が腫瘍組織の繊維化を抑制する可能性が示唆された．

2-2　転移抑制効果

局所での腫瘍の成長がさほど影響を受けない割りに，肺転移が有為に抑制されたのは，前述したように，治療時には肺では肉眼的に観察できるほどのサイズの転移巣は形成されておらず，微視的転移は免疫系の賦活のみで制御可能だったためと推察される．照射による腫瘍細胞の破壊が微視的転移の抑制に関わる可能性はあるが，肺を遮蔽しても同様の効果が得られること，腫瘍細胞の放射線感受性から腫瘍細胞への直接効果だけでは転移抑制は説明できないと考える．

細井ら[11]の研究によると，マウスの尾静脈から腫瘍細胞を静注し肺転移巣の観察により全身照射の効果を検討した結果，静注後1日目に全身照射を行った群で最も転移巣の形成が抑制され，静注後3日以上経ってから全身照射を行っても抑制効果が少ないことが報告されている．転移巣は悪性細胞の腫瘍組織からの遊離の後，転移臓器への接着や浸潤などの複雑なプロセスをへて形成されるが，低線量全身照射は転移巣形成の初期の段階を抑制するものと推察される．

ただし，肺への照射が肺に間質性肺炎様変化をもたらすことは古くから知られており，今回の実験系でも，全身照射後の肺組織では間質の肥厚や細胞浸潤など間質性肺炎様の変化が見られた．したがって，肺転移の抑制には，免疫系細胞の賦活以外に，転移臓器自体の変化も関係している可能性があるが，今回の実験では，肺を遮蔽した場合にも同様の転移抑制効果が得られている．リンパ節転移は腹部リンパ節の重量で評価したため，統計学的な有意差はなかったが，全身照射群では腋窩や縦隔のリンパ節転移は見られず，リンパ行性転移もある程度抑制されたと考えられる．したがって，この実験系では，肺組織の変化だけではなく，全身的な免疫系の賦活効果が転移の抑制に重要な役割を演じていることが示唆された．

3．全身照射による抗腫瘍効果発現の機序

*in vitro*でのcKDH-8/11細胞の放射線感受性試験の結果と，*in vivo*での抗腫瘍効果を比較すると，放射線治療による効果が，腫瘍細胞に対する直接作用(細胞障害作用や増殖抑制作用)だけでは説明できず，宿主の反応が重要であることが推測された．

一方，局所照射の場合でも，*in vitro*で細胞死が起こるより低い線量で，*in vivo*では充分な抗腫瘍効果が得られることは古くから知られている．局所照射では，腫瘍細胞への照射により腫瘍細胞自体に変化が起き，そのために腫瘍細胞の抗原性が変化することで抗腫瘍免疫が賦活されるという考え方がある[10)-15)]．これまで0.2Gyの低線量の1回照射で腫瘍抗原に変化があるかどうかを調べた報告は無いが，この点を明確にするために，今回の実験系では，予備実験として，腫瘍部分のみを鉛ブロックで遮蔽して全身照射を行ったものと，遮蔽なしで全身照射を行ったもの，全身照射と同じ線量で腫瘍局所のみを照射したものの3群でも抗腫瘍効果を検討している．その結果，0.2Gyでは遮蔽の有無に関わらず全身照射群では同様の抗腫瘍効果が得られ，局所のみの照射では抗腫瘍効果はみられなかった．したがっ

て，この系で全身照射の効果を検討する際においては，腫瘍細胞に対する直接効果は無視できると考えられた(そこで，本研究では，線量の均一性を高めるためと簡便さから，全身照射時に遮蔽ブロックは用いず，ラットの全身が含まれるように照射野を設定した).

他の著者らによると，全身照射の効果が現われるためには，脾臓が照射野内であれば充分もしくは全リンパ系が含まれる必要がある[3),11)]などの報告があるが，今回，われわれはその点については検討していない.

一方，悪性リンパ腫の患者で全身照射により血中のリンパ球サブセットが変動し，CD 8陽性のKiller T細胞やCD4陽性Helper T細胞が増加してCD 4陽性細胞/CD 8陽性細胞の日が増加する[8)]という報告や，非担癌動物で全身照射により脾細胞の反応性が変化する[16)-19)]などの報告があり，全身照射後にKiller T細胞が選択的に増加することについては，リンパ球サブセットごとに放射線感受性に差があることが原因のひとつと考えられている[17),20)]．また，他の報告では，マクロファージの関与が重要とするものもある[5),16)].

本研究の結果では，全身照射後の腫瘍組織内に著明なリンパ球を主体とする浸潤細胞の増加が見られることから，リンパ球系の細胞が抗腫瘍効果に重要な役割を演じていることが示唆された.

ま と め

以上，本研究により，担癌ラットに対する全身照射の効果を組織学的の検討した結果，1回の低線量全身照射のみでも，腫瘍局所へのリンパ球系細胞を中心とした免疫担当細胞の浸潤によって一時的な抗腫瘍効果が得られることが示された．また，低線量の全身照射を行うことによって転移が抑制されることが示された.

謝辞

最後に，本研究の免疫学的手法について丁寧な御指導と御校閲を賜わった北海道大学医学部癌研究施設病理部門教授　細川真澄男先生に深く感謝するとともに厚く御礼申し上げます．また，多くの御助言を頂きました同部門小林正伸先生，蔵満保宏先生，袁　嵐先生，松下和裕先生をはじめ教室員の皆様，並びに同施設細胞制御部門の皆様に深く感謝申し上げます．また，放射線照射に関して御助言いただきました北海道大学医学部付属病院放射線科　古家輝夫技師，山口　恵技師，白土博樹講師，西岡　健助手に深謝いたします.

文　献

1) Lorenz E: Some biological effects of long continued irradiation. Am J Rentogenol 63: 176, 1950
2) Lucky TD: Physiological benefits from low levels of ionizing radiation. Health Phys 43: 771-789, 1982
3) Choi NC, Timothy AR, Kaufman SD, et al: Low dose fractionated whole body irradiation in the treatment of advenced non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 43: I 636-1642, 1979
4) Murphy JB, Morton JJ: The effect of X-rays on the rate of growth of spooeneous tumors in mice. J Exp Med: 800-803, 1915
5) 宮本美弥子，坂本澄彦：低線量全身照射の抗腫瘍効果に対する基礎的研究．癌の臨床　33：1211-1220，1987
6) Sugiura C, Itaya T, Kondoh N, et al: Xenogenization of tumor cells by transfection with plasmid containing env gene of Friend leukemia virus. Jpn J cancer Res 79: 1259-1261, 1988
7) Warnke R, Levy R: Detection of T and B cell antigens with hybridoma monoclonal antibodies: a biotin-avidin-horseradish peroxidase methods. J Histchem Cytochem 28: 771-776, 1980
8) Takai Y, Ogawa Y, Yamada S, et al: Two-color analysis of peripheral blood lymphocytes in patients with malignant tumor after low dose half(or total)body irradiatbn. J Jpn Soc Cancer Ther 24(6): 1288-1295, 1989
9) Micallef M, Hosokawa M, Togashi Y et al: Rat macrophage activation after treatment with the bleomicin group of antitumor antibiotins in vivo. Cancer Immunol. Immunother. /35: 106-112, 1992
10) Anscher MS, Jirtle RL: Role of transforming growth facter-β and hepatocyte growth factor in late normal tissue effects of radiation. Radiat Oncol Invest 1: 305-313, 1994
11) Hosoi Y, Sakamoto S: Suppressive effect of low dose total body irradiation on lung metastasis: dose dependency and effective period. Radiotherapy and Oncology 26: 177-179, 1993
12) Anderson R, Warner NL: Ionizing radiation and immune response. Adv Immunol 24: 215-355, 1976
13) Maruo T, Shibata K, Kimura A, et al: Tumor-associated antigen, TA-4, in the monitoring of the effects of therapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix; Serial determinations and tissue localization. Cancer 56: 302-308, 1985
14) Sherman ML,Datta R, Hallahan DE, et al: Ionizing radiation regulates expression of the c-jun protooncogene. Proc natl Acad Sci USA 87: 5663-5666, 1990
15) 晴山雅人：放射線のヒト肺癌細胞関連抗原に及ぼす影響；モノクローナル抗体を用いた解析．日本医放会誌　48：1553-1562，1988
16) Ibuki Y, Goto R: Enhancement of concanavalin-A induced proliferation of spleno-lymphocytes by low-dose irradiated macrophages. J Radiat Res 35: 83-91, 1994
17) Haas GS, Halperin E, Doseretz D, et al: Differential recovery of circulating T cell subsets after nodal irradiation for Hodgikin's disease. J Immuno 132: 1026-1030, 1984
18) Ishii K, Muto N, Yamamoto I: Augmentation in mitogen-induced proliferation of rat splenocytes by low dose whole body X-irradiation. Nippon Acta Radiologica 50: 64-69, 1990
19) Ogawa Y, Maeda T, Seguchi H, et al: Evidence of existance of low dose radiation induced tumor immunity. Nippon Act Radiol 47: 845-848, 1987
20) Tilkin AF, Lafontaine NS, Acker AV, et al: Reduced tumor growth after low-dose irradiation or immunization against blastic suppressor T cells. Proc Natl Acad Sci USA 78: 1809-1812, 1981