Osaka University Knowledge Archive

Title	新しい方法による癌免疫療法 Ⅳ.胸腺照射による免疫抑制性T細胞除去の可能性
Author(s)	槇殿, 玲子; 神宮, 賢一; 吉満, 研吾
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(7), p. 998-1000
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20092
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

日本医放会誌：47（7），998—1000，1987（昭62）

研究速報

新しい方法による癌免疫療法
IV．胸腺照射による免疫抑制性T細胞除去の可能性

九州大学医学部放射線科学教室
槇殿　玲子　　神宮　賢一　　吉満　研吾

（昭和62年4月14日受付）
（昭和62年5月6日最終原稿受付）

New Immunotherapy Methods for Cancer
IV. Possible Removal of Suppressor T Cells by Thymus Irradiation in Man

Reiko Makidono, Kenichi Jingu and Kengo Yoshimitsu
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Research Code No.: *405.9*

Key Words: *Thymus Irradiation, Suppressor T Cells, Con A-stimulated Suppressor Cells, Oesophageal Cancer, Mediastinal Tumors*

The lack of detectable tumor immunity in cancer patients may be due to a lack of induction of the immune responses or the presence of suppressor cells that inhibit positive responses.

Effect of thymus irradiation on antigen-specific suppressor T cells was examined in male AKR mice. Five groups of 5 mice each were given thymus irradiation from 100～500R with 100R intervals and 5 mice in the control group were non-irradiated. All these mice were immunized with 1×10^8 sheep red blood cells given intraveneously one day after irradiation. Antibody forming cells in the spleen were examined 4 days after this immunization. 400R irradiation to the thymus augumented antibody responses more than double in 3 separate experiments.

To examine the possibility of removing suppressor T cells by thymus irradiation, T cell function was studied by employing PWM-induced immunogobulin (IgG) synthesis during radiation therapy of the mediastinum. Four patients with mediastinal tumor and 12 with oesophageal cancer were studied. Half of the patients with each desease were exposed to irradiation of the thymus. Con A-induced suppressor function was markedly depressed in these patients following cumulative doses ranging from 12 to 16 Gy. This depression of suppressor function disappeared when the thymus irradiation was continued. Taken together, these results suggest that removal of antigen-specific as well as non-specific suppressor T cells in mammals, including humans, can be attained by thymus irradiation, where fractionation schedule of the irradiation seems to be one determing factor to obtain a long lasting depression of suppressor T cells.

I．はじめに

放射線治療効果を低下させる要因の1つは担癌状態で持続的に存在すると考えられる各種の免疫抑制性細胞である[1)~3)]．動物実験ではこれを薬剤或いは放射線によって除去することが可能であり，それによって腫瘍排除も促進されることが示されている[4)~6)]．著者は放射線によるこの細胞除去を目指して，まず現行の放射線治療（腫瘍照射）がサプレッサーT細胞の除去を行っていないかどうかを照射部位，照射野面積，照射線量等との

関連において徹底的に調べた．その結果T細胞の成熟分化を司どる臓器である胸腺が照射野に含まれた照射においては，かなり高率に照射期間中の特定時期にサプレッサーT細胞活性が低下することを見出した．本報ではその結果の一部を報告する．胸腺照射が腫瘍免疫反応におけるサプレッサー，サーキットを調節し，最終的に腫瘍排除を促進しうるかどうか，即ち腫瘍照射法（放射線治療）の改良につながるかどうかは，さらに詳細な解析結果を待たなければならない．

II．材料および方法

胸腺照射：九州大学附属純系動物飼育場より購入した4週齢AKR雄マウスをX線(200KVp, 25 mA，フィルター1.0Cu+1.0Al，半価層0.59 mmCu）により麻酔下で照射した．一群5匹として胸腺に100R間隔で0～500Rまで照射した．照射後1日目に1×10^8個のヒツジ赤血球を静注し5日目に脾の抗体産生細胞数を調べた．抗体産生細胞の検出にはJerneらの方法を使った[7]．結果は各線量共3回の実験の平均相対反応比率（M±SD）で表わした．

症例：過去4年間の九州大学医学部付属病院放射線科入院患者の中より選ばれた．

サプレッサーT細胞アッセイ法：Haynesらの方法に準じた[8]．サプレッサーT細胞はConA（Pharmacia Fine Chemicals）10μg/mlで誘導した．培養上清中のIgGはELISA法により測定した[9]．リンパ球（B細胞）とConA刺激細胞比率1：1で発現するT細胞抑制活性（%Suppression）を下式により算出した．

$$\%\text{Suppression} = \frac{\text{ng/ml IgG produced in the presence of added cells}}{\text{ng/ml IgG produced by lymphocytes alone}} \times 100$$

III．結　　果

1．400R胸腺照射による抗原特異的サプレッサーT細胞の除去：マウス胸腺照射後5日目の脾の抗体産生は照射線量が400Rの時にのみ非照射の2倍以上に亢進した(Fig. 1)．これにより400Rの胸腺照射がサプレッサーT細胞の除去に有効であることが示された．

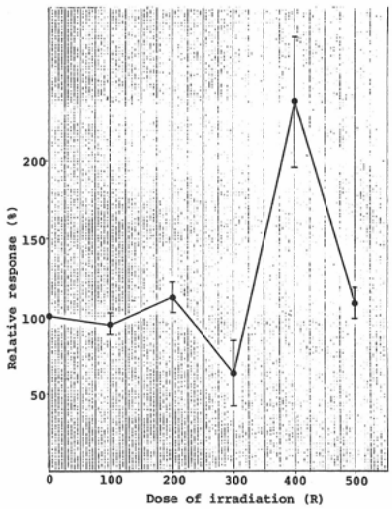

Fig. 1　Removal of antigen-specific suppresor T cells in mice given 400R thymus irradiation. Each circle represents the mean of relative responses (%) for each group in 3 experiments

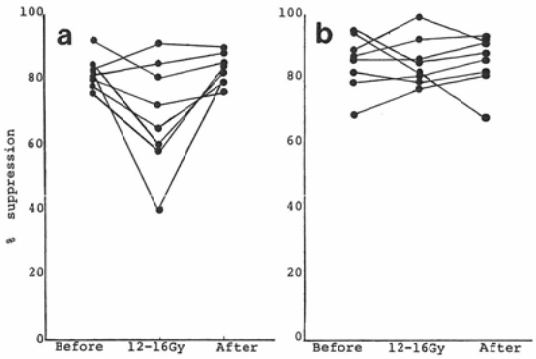

Fig. 2　Removal of suppressor T cells by thymus irradiation during radiation therapy of the mediastinum. Suppressor functions in patients given thymus irradiation (a) and no thymus irradiation (b), respectively

2．胸腺を含む縦隔照射中一過性に出現したサプレッサーT細胞活性の低下：今回は食道癌（12例）縦隔腫瘍（4例）において，それぞれ同数の胸腺を含む照射と含まない照射（いずれも150～200Gy/F，週5日照射）の前及び照射中経時的に調べられたサプレッサーT細胞活性を解析し，Fig. 2に示した．T細胞の抑制活性（%Suppression）は胸腺照射を受けた群では照射前82±5%，12～16Gy照射時点で69±16%照射終了時83±5%，

胸腺照射を受けなかった群ではそれぞれ85±8%, 85±7%, 86±6%であった(Fig. 2a, b). これにより胸腺に12～16Gy照射された時点で照射前後に比べて抑制活性が有意に低下したことが示された(いずれも $p<0.05$).

IV. 考　察

胸腺は多くの縦隔を含む放射線治療においてその照射野に入り, 70Gy位までの照射は少くない. そしてこの偶発的照射によっても一過性のサプレッサーT細胞の減少が起ることがこの研究により示された. それが持続しない原因は明かでないが, 末梢のサプレッサーT細胞を確実に減少させるためには, 照射条件を設定し, 計画的に照射する必要があるようである. 過去の症例の解析結果及び動物実験結果(Fig. 1)は一回線量は種を越えて4～5Gy(そして少数分割照射)が必要であることを示唆している. この点に関する詳細な解析結果は追って報告する.

サプレッサーT細胞の除去が進みすぎると自己免疫疾患に通ずる不利益な免疫反応が発現する危険性もあるが, 短寿命のサプレッサーT前駆細胞の回復は早く, 照射効果はむしろ持続し難い. 放射線によるこの細胞機能の調節は, Cyclophosphamide等薬剤による場合よりも容易であると考えられる.

照射部位, 面積, 線量が違っても末梢血中のヘルパー・インデューサー細胞(OKT4, 又はLeu3陽性細胞)のサプレッサー・キラー細胞(OKT8又はLeu 2陽性細胞)に対する比率(T_4/T_8 ratio)は, 照射によって殆んど変化しない. しかし照射野面積の極端な増大によってこの比率は低下する傾向となる(未発表). T_4/T_8 ratioの低下(1.0以下)がある時サプレッサーT細胞過剰が証明されることは多いが, 単にこの比率によって個体のサプレッサーT細胞機能を推定することは不可能である.

放射線治療, 免疫賦活剤それ自体が抑制性細胞を増加させる要因となることが示されている[6)10)11)]. もしそれが確立されれば胸腺に照射出来る線量に限りがあることも合せて, やはり放射線照射, ハイパーサーミア, 免疫賦活剤投与等腫瘍治療と同時に行うのが最も有効と考えられる. 晩発性発癌等の危険性も考慮しなくてはならないが, 当面広範囲の照射を必要とする進行癌症例がまず適応として挙げられるだろう.

文　献

1) Fujimoto S, Greene M, Sehon AH: Regulation of the immune response to tumor antigens. I. Immunosuppressor cells in tumor-bearing hosts. J Immunol 116: 791—799, 1976
2) Kolb JP, Arrian S, Zolla-Pazner S: Suppression of the humoral immune response by plasmacytomas. Mediation by adherent mononuclear cells. J Immunol 118: 702—709, 1977
3) Yu A, Watts H, Jaffe N, Parkman R; Concomitant presence of tumor-specific cytotoxic and inhibitor lymphocytes in patients with osteogenic sarcomas. N Engl J Med 297: 121—127, 1977
4) Tada T, Taniguchi M, Okumura K: Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. J Immunol 106: 1012—1018, 1971
5) Roellinghoff M, Starzinski-Powitz A, Pfizenmaier P, et al: Cyclophosphamide-sensitive T lymphocytes suppress the in vivo generation of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. J Exp Med 145: 455—459, 1977
6) Hellström KE, Hellström I: Evidence that tumor antigens enhance tumor growth in vivo by interacting with a radiosensitive (suppressor ?) cell population. Proc Natl Acad Sci USA 75: 436—440, 1978
7) Jerne NK, Nordin AA: Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. Science 140: 405, 1963
8) Hynes BF, Fauci AS: Activaton of human lymphocytes. V. Kinetics and mechanisms of suppression of plaque-forming cell responses by Concanavalin A-generated suppressor cells. J Immunol 120: 700—708, 1978
9) Goldsmith PK; A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for human immunoglobulin E: Comparison of microtiter plate and disk methodologies. Analytical Biochem 117: 53—60, 1981
10) Kirchner H, Glaser M, Herberman RB: Suppression of cell-mediated tumour immunity by Corynebacterium parvum. Nature 257: 396—398, 1975
11) Piessens WF, Campbell M, Churchill WH: Inhibition or enhancement of rat mammary tumors dependent on dose of BCG. J Natl Cancer Inst 59: 207—211, 1977