

Title	担癌マウスの抗腫瘍効果に与える放射線局所照射の影響：放射線障害部位での免疫学的検討
Author(s)	森山, 知是
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35342">https://hdl.handle.net/11094/35342</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【15】

氏名・(本籍)	もり 森	やま 山	とも 知	じ 是
学位の種類	歯	学	博	士
学位記番号	第	7700	号	
学位授与の日付	昭和62年3月26日			
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	担癌マウスの抗腫瘍効果に与える放射線局所照射の影響 ——放射線障害部位での免疫学的検討——			
論文審査委員	(主査) 教授	作田 正義		
	(副査) 教授	浏端 孟	講師 浦出 雅裕	講師 高田春比古

## 論文内容の要旨

悪性腫瘍の治療において、腫瘍局所制御効果の高い放射線療法は欠くことのできない治療法である。なかでも、頭頸部悪性腫瘍の治療においては、形態及び機能の保存の立場から、放射線療法のもつ意義はきわめて高い。近年、放射線照射による治療効果は、照射による直接の殺細胞効果の他に、宿主免疫能を介した抗腫瘍効果も関与しているという報告が、多数なされている。しかし、放射線照射をうけた局所組織は、組織学的に大きな障害をうけており、これら障害をうけた局所での、免疫学的抗腫瘍効果の発現に関しては、疑問とされるところであるが、現在までこの点に関する報告は殆どなされていない。そこで本研究では、放射線局所照射による担癌宿主免疫系への影響を検討し、さらに照射により影響を受けた部位での effector cell の関与につき検討を加えた。

実験にはBALB/cマウス及びMeth-A (メチルコラントレン誘発線維肉腫)の系を用いた。マウス右下肢皮下にMeth-A  $1 \times 10^6$ 個を移植し、移植1日目(実験I)または、10日目(実験II)から、それぞれについて5 Gy/day, 連日4日間, total 20 Gyの局所X線照射を行った。その結果、移植直後照射群(実験I)では、腫瘍の生着を認めず、腫瘍形成後照射群(実験II)では、腫瘍増殖が一時的に抑制されたが照射後10日目頃より再増殖傾向を示した。初めに、右下肢腫瘍への放射線照射後の抗腫瘍効果を検討する為、照射後1日, 7日, 14日, 21日目に局所照射反対側である左下肢皮下にMeth-A  $1 \times 10^6$ 個を移植し、左下肢腫瘍の生着率及び、腫瘍体積の変化を検討した。その結果、実験Iでは、照射後7日目より、左下肢への移植腫瘍に対し抗腫瘍効果が認められ、以後、14日目をピークとし、徐々に減少したのに対し、実験IIでは、照射後7日目に生着率及び有意の腫瘍体積の抑制効果が認められたが、照射後14日目には、生着率100%及び腫瘍体積抑制効果も減少した。実験IIでの抗腫瘍効果は、担癌

状態に起因する免疫抑制の為、短期間のものであったと考えられた。

そこで、照射後抗腫瘍効果の見られた時期に、担癌マウス脾臓リンパ球および抗アシアロGM<sub>1</sub>抗血清、抗Thy-1抗体で処理された脾臓リンパ球による中和試験を行った所、実験Ⅰでは照射後14日目及び実験Ⅱでは照射後7日目の脾臓リンパ球に、抗腫瘍機能の増強が認められた。なかでも、T細胞NK細胞の関与が示唆された。又、in vitroにおいて、照射後、経時的に脾臓リンパ球のNK活性を測定した所、実験Ⅰでは照射後14日目及び実験Ⅱでは照射後7日目に、それぞれ有意なNK活性の増強が認められた。

次に、前述の左下肢の抗腫瘍効果発現部位における組織学的検討を行なう為、組織切片を作製し、組織学的にリンパ球浸潤度・腫瘍細胞変性効果を、移植後経時的に調べ、さらに免疫組織学的に浸潤リンパ球サブセットを解析した。その結果、抗腫瘍効果発現部位に早期よりのリンパ球浸潤が認められた。又、この浸潤リンパ球は、免疫組織学的にアシアロGM<sub>1</sub>及びThy-1抗原陽性細胞であった。

さらに、放射線による組織障害部位における抗腫瘍効果について検討を行なったところ、高線量の放射線組織障害部位においては、主に照射による血管の変化に基づくと思われる腫瘍増殖抑制が認められた。低線量の放射線組織障害部位においては、主に免疫機能が作用し抗腫瘍効果が認められた。又、組織学的にも、抗腫瘍効果を持つeffector cellの浸潤に対して、放射線組織障害の影響はきわめて少なかった。

以上の如く、本実験系において、腫瘍に高線量の照射を行なった場合、腫瘍免疫能は、放射線照射による障害の為か減少し、抗腫瘍免疫による効果は低いと考えられるが、局所の放射線組織障害は腫瘍の増殖にとって、大きな障害となった。このことは、照射後の腫瘍の再増殖に対しても、放射線組織障害が十分効果的に作用すると推察された。

しかし、腫瘍に低線量の照射を行なった場合、腫瘍免疫能の増強が見られた。又、この際の放射線組織障害の程度は小さく、effector cellは十分局所で作用しうる程度の障害であった。このことから、原発腫瘍を、外科療法などの他の治療法との併用によって制御できれば、十分な治療効果が期待できると思われた。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は放射線照射によって、局所組織における制癌効果がどのような影響をうけるかを実験的に検討したものである。

実験はMeth-A細胞を、腫瘍細胞と同系のマウスに移植し、放射線局所照射が腫瘍の増殖動態に与える影響を主に免疫学的立場から解析した。

その結果、腫瘍移植前にあらかじめ腫瘍免疫を誘導しておけば、移植部への放射線照射の有無にかかわらず移植腫瘍の増殖は抑制されること、またこの抗腫瘍増殖効果は低線量の照射では抗腫瘍免疫、とくにNK活性とT細胞の関与に基くこと、高線量の照射では照射局所組織の組織障害とくに血管障害に

基く機序がこれに加わることを明らかにした。また、局所照射による組織障害はエフェクター細胞の局所集積に大きな抑制を与えないことも示された。

これらの結果は放射線照射に関連する腫瘍免疫機構の解明に役立つものであり、歯学博士の学位に十分値する業績と認める。