



Title	放射線局所照射とOK-432併用による抗腫瘍免疫の誘導に関する実験的研究
Author(s)	樋口, 均也
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37243">https://hdl.handle.net/11094/37243</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【7】

氏名・（本籍）	樋口均也
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 9714 号
学位授与の日付	平成3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	放射線局所照射とOK-432併用による抗腫瘍免疫の誘導に関する 実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義 (副査) 教授 八木 俊雄 教授 瀧端 孟 助教授 白砂 兼光

論文内容の要旨

（目 的）

担癌患者に対する放射線療法はその有用性により広く用いられている。しかしながら放射線照射を行うことにより一般に各種免疫パラメータは低下し、このため過度な放射線治療は、再発や転移に対する免疫学的監視機構を弱体化し、予後を危うくすることがある。これに対し照射方法の工夫により免疫能の低下を抑制することや、BRM剤の併用により免疫能を高めることが試みられている。

一方ある特定の線量においては、腫瘍細胞が放射線照射により修飾され、抗原性が変化し、免疫能が増強するという報告や、キラー細胞が活性化されるという報告があり、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間接的な抗腫瘍効果が関与している可能性もあると推察されている。

本研究においては放射線照射による宿主の抗腫瘍免疫能を検討した結果、著明な増強が認められた。そこで更にこれを増強する目的で、BRM剤であるOK-432を用い併用効果を検討した。

（方 法）

実験動物として5週齢・雄のBALB/cマウスを使用し、腫瘍は同系のMeth A線維肉腫を用いた。右下肢皮下に $1 \times 10^6$ 個のMeth Aを移植し以下の各処置を行った。第1群は腫瘍移植直後、第2群は腫瘍生着後に、右下肢への放射線局所照射（各日5 Gy 計20Gy）及びOK-432腹腔内投与（各日1 KE 計4 KE）を行った。第3群は移植直後にOK-432投与を行い生着後に放射線照射、第4群は移植直後に放射線照射を行い10日目にOK-432投与を行った。第5群は生着後にOK-432投与を、第6群は生着後に放射線照射を行った。第7群は処置を加えなかった。以上の処置を加えた上で、第1群は腫瘍移

植後18日目、それ以外は20日目に、左下肢に $1 \times 10^6$ 個のMeth Aを再移植し、その腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討した。

またエフェクター細胞の抗腫瘍活性を調べる目的で、脾細胞及び末梢血リンパ球のナチュラルキラー(NK)活性、細胞傷害性キラーT細胞(CTL)活性、マクロファージ(M $\phi$ )のcytostatic活性を調べた。

腫瘍局所へのエフェクター細胞の集積を調べる目的で腫瘍局所の組織標本を作製し病理組織学的に観察した。更にAsialo GM1, Mac-1, Thy-1, L3T4, Lyt-2各モノクローナル抗体を用いて、浸潤細胞のサブセットを調べた。

#### (研究結果ならびに考察)

照射側(右下肢)の腫瘍増殖は第1～4群のいずれにおいても著明に抑制された。

この状態で腫瘍を非照射側(左下肢)に再移植すると、非照射側でも同様に腫瘍増殖は抑制され、第1～7群のうちで特に第2群が強く抑制された。また生存率は第2群で最も上昇した。従って放射線照射とOK-432投与は生着後に同時に行うと、抗腫瘍効果が最も増強されることが判明した。この非照射側における抗腫瘍効果はOK-432投与により増強されることが明らかとなった。

そこで放射線照射とOK-432投与により、抗腫瘍免疫能を担っているエフェクター細胞の機能がどのように変動しているかを、主に第2群と第5～7群について検討した。脾臓中のNK活性とM $\phi$ のcytostatic活性は、第2群で最も高く、次いで第6群、第5群、第7群の順であった。一方、CTL活性は第2群より第6群の方が高かった。以上より脾臓中では放射線照射とOK-432投与によりNK細胞と抗腫瘍M $\phi$ の機能が増強されること、CTLの機能は放射線照射単独で行ったときより弱いことがわかった。またNK活性と、CTL活性は末梢血中でも同様な変動を示した。

この様に活性化されたエフェクター細胞の腫瘍局所への集積を、腫瘍組織において免疫組織学的に検討した。照射側、非照射側ともに腫瘍実質への円形細胞浸潤は第2群で最も著明に認められた。浸潤した円形細胞を解析したところAsialo GM1<sup>+</sup>, Mac-1<sup>+</sup>細胞は第2群で著明に認められた。Thy-1<sup>+</sup>細胞浸潤は第2群、第5群、第6群で同程度であり、Lyt-2<sup>+</sup>細胞は第2群で最も弱かった。従って放射線照射とOK-432投与により、Asialo GM1<sup>+</sup>であるNK細胞とMac-1<sup>+</sup>であるM $\phi$ 細胞を中心とした円形細胞浸潤が著明に増加し、これらの細胞が抗腫瘍免疫能の主体を担っていることが示唆された。またLyt-2<sup>+</sup>であるCTLの関与は少ないと考えられた。

#### (結 論)

右下肢腫瘍に放射線照射することにより、腫瘍の抗原性が変化し、免疫担当細胞に認識され、脾臓中でNK細胞、抗腫瘍M $\phi$ 、CTLが誘導され、末梢血を通じて腫瘍局所へ集積し、左下肢の腫瘍をも攻撃するものと考えられた。さらにOK-432投与による抗腫瘍効果の増強はNK活性とM $\phi$ のcytostatic活性の増強によることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は腫瘍に対し放射線照射とBRMであるOK-432との併用を行い、担癌宿主の抗腫瘍免疫能の増強作用機序を実験的に検討したものである。

その結果、担癌マウスに放射線局所照射を行うことにより抗腫瘍免疫能が誘導されるが、この効果はOK-432を併用することにより増強された。また、この増強効果は腫瘍生着後に放射線照射とOK-432の同時併用の場合に最も強い抗腫瘍効果を得ることができた。なお、この抗腫瘍免疫能を担うエフェクター細胞は放射線照射単独ではおもにNK細胞、CTL、抗腫瘍Mφの活性化によるが、OK-432の同時併用により特にNK細胞と抗腫瘍Mφの増強作用のみられることが特徴的であることを明らかにしたものである。さらに、このようなエフェクター細胞の活性化は脾臓、末梢血および腫瘍存在部位ともに同様の傾向を示し、臨床的に末梢血のエフェクター細胞の活性能を検討することにより、腫瘍存在部位の抗腫瘍免疫能の動態を推測できる可能性を示唆したものである。

以上のように樋口均也君の研究は腫瘍に対する放射線照射とOK-432の併用による抗腫瘍免疫能の一端を明らかにしたものであり、効果的な臨床応用への有力な示唆を与えたものである。従って、本論文は歯学博士の学位に十分値するものと認められる。