



Title	放射線照射腫瘍細胞接種により宿主にみられる抗腫瘍免疫に関する実験的研究
Author(s)	網野, かよ子
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38318
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 ^{あみ}網 ^の野 か よ ^こ子

博士の専攻分野の名称 博 士 (歯 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 3 0 4 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 4 月 21 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 放射線照射腫瘍細胞接種により宿主にみられる抗腫瘍免疫に関する
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 渕端 孟 助教授 小川 知彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔研究目的〕

放射線療法は、口腔癌の治療においても単独療法または、併用療法の一つとして多く利用されている。放射線の悪性腫瘍に対する作用としては、放射線の直接作用と放射線によりなんらかの変化をうけた腫瘍細胞により生ずる宿主の免疫反応を介する作用があることが報告されている。

免疫反応を介する作用としては放射線照射後の腫瘍細胞が免疫原性を示すようになるという報告や、腫瘍細胞からの腫瘍関連抗原の shedding は、放射線照射により抑制され、腫瘍抗原を細胞膜面に表現する細胞が多くみられるとの報告もみられている。

本研究においては、in vitro で放射線照射を行うことにより増殖能を制御した腫瘍細胞を同系マウスに接種し、その後の宿主の免疫応答の発現の様相を実験的に検討した。

〔研究方法〕

実験動物は、5週令、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。

細胞の放射線処理は増殖能が喪失する50Gyをin vitroにて照射した。

マウス背部皮下に処理腫瘍細胞を 1×10^6 個接種し、接種後10日目に無処理腫瘍細胞を左下肢皮下に再移植して、腫瘍の生着状態及び腫瘍体積を測定した(腫瘍移植試験)。実験群は放射線照射処理腫瘍細胞接種群(Rad Meth群)、マイトマイシンC処理腫瘍細胞接種群(MMC Meth A群)、無処理腫瘍細胞接種群(Raw Meth A群)、無処置群(no treatment群)を設けた。

また背部皮下への処理腫瘍細胞接種後、経時的に脾細胞の各種キラー活性及びサイトカイン産生能を調べた(実験1)。

Meth Aを左下肢皮下に移植した後、さらに経時的にキラー活性及びサイトカイン産生能を調べた(実験2)。

放射線照射処理腫瘍細胞接種後の宿主の抗腫瘍免疫とサイトカインとの関係を調べるために放射線照射処理腫瘍細胞接種後10日目に、Raw Meth Aを再移植する前に抗インターロイキン1(抗IL-1)抗体、抗インターロイキン2

(抗IL-2)抗体, 抗インターロイキン6 (抗IL-6)抗体を宿主マウスに投与して, 移植腫瘍の生着状態及び脾細胞のキラー活性に与える影響を調べた(実験3)。

[研究結果並びに考察]

腫瘍移植試験においては, Rad Meth A 群と MMC Meth 群では腫瘍の生着が no treatment 群と比べ有意に抑制された。BALB/3T3 (BALB/c 由来正常線維芽細胞)を放射線照射して接種した後, Meth A を再移植したマウスや, Rad Meth A 群において colon 26 (BALB/c 由来結腸癌)を移植したマウスでは, 移植腫瘍の生着の抑制はみられなかった。つまり接種に用いた Meth A に特異的な抗腫瘍免疫の成立が考えられた。

実験1では接種後14, 21日目に Rad Meth A 群, MMC Meth A 群で CTL 活性の上昇がみられた。脾細胞のサイトカイン産生能については, 接種後7, 14, 21日目に Rad Meth A 群で, 接種後7, 21日目に MMC Meth A 群で IL-2 産生能の上昇がみられた。またマクロファージの Ia 抗原の陽性率の上昇が, 接種後3日目より Rad Meth A 群と MMC Meth A 群においてみられた。つまり Rad Meth A 群と MMC Meth A 群においては, マクロファージの Ia 抗原陽性率が上昇することにより, ヘルパーT細胞が活性化され, 次いで IL-2 が産生されることによりキラー T細胞の増殖, 分化がスムーズになされたものと推察される。

実験2では移植後3, 7, 14日目に Rad Meth A 群において, 7, 14日目に MMC Meth A 群において CTL 活性の上昇がみられた。また移植後3, 7日目にマクロファージの IL-1 産生能の上昇とリンパ球の IL-2 産生能の上昇がみられた。実験2ではマクロファージは Ia 抗原の陽性率を上昇させるだけでなく, IL-1 を産生することによっても, ヘルパーT細胞を活性化するようになったと推察することができる。

実験3では抗 IL-1 抗体, 抗 IL-2 抗体, 抗 IL-6 抗体を投与すると, 移植後7日目の CTL 活性の上昇は抑制された。

[結 論]

- 1 in vitro で放射線照射処理を行った腫瘍細胞の接種により宿主マウスには, 接種腫瘍に特異的な抗腫瘍活性が上昇した。
- 2 in vitro で放射線照射処理を行った腫瘍細胞の接種により宿主マウスの脾臓リンパ球において, NK 活性, CTL 活性, IL-2 産生能, IL-2 反応性の上昇がみられた。
- 3 in vitro でマイトマイシンC処理を行った腫瘍細胞の接種により宿主マウスの脾臓リンパ球において, CTL 活性, IL-2 産生能, IL-2 反応性の上昇がみられた。
- 4 in vitro #で放射線処理を行った腫瘍細胞及びマイトマイシンC 処理を行った腫瘍細胞の接種により宿主マウスの脾臓マクロファージでは Ia 抗原陽性率の有意な上昇がみられた。
- 5 上記2, 3の CTL 活性の上昇はマクロファージとヘルパーT細胞の相互作用により産生された IL-2 が CTL を活性化した結果であると推察される。また放射線照射処理を行った腫瘍細胞を接種した宿主マウスに腫瘍細胞を再移植した場合も CTL が活性化されるが, この CTL の活性化には IL-1, IL-2, IL-6 が重要な役割を担っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は腫瘍の放射線治療による宿主免疫応答の発現様相を実験的に検討したものである。

in vitro で, 増殖能を喪失させる程度の放射線を腫瘍細胞に照射し, これを同系マウスに接種することにより宿主の腫瘍細胞に対する殺細胞効果の発現様相を各種サイトカイン産生能, Killer 細胞の活性化の面より検討した。

その結果, 放射線照射を行った腫瘍細胞を接種された宿主マウスには特異的な抗腫瘍活性が出現することが明らかとなった。また宿主マウスの脾臓マクロファージでの Ia 抗原陽性率の上昇, 脾臓リンパ球での NK, CTL 活性, IL-2 産生能等の上昇が認められた。さらに CTL 活性の上昇には IL-2 産生能の上昇が大きく作用していること, また

IL-1, IL-2, IL-6 の関与が重要な役割を担っていることが示唆された。以上の結果は、放射線治療が放射線の直接的な殺細胞効果のみならず、宿主を介した免疫反応に基づく抗腫瘍効果の発現を誘導させる期待もあり、本研究はその機序の一端を明らかにしたものである。よって本研究者は博士（歯学）の学位を得る資格があると認める。