



Combination therapy of radiation and immunomodulators in the treatment of MM46 tumor transplanted in C3H/He mice

蘆田, 千尋

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1983-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0431

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000431>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	あし だ ち ひろ 蘆 田 千 尋 （兵庫県）
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医博い第 393 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 31 日
学位論文題目	Combination Therapy of Radiation and Immuno - modulators in the Treatment of MM 46 Tumor Transplanted in C 3 H / He Mice （C 3 H / He マウスに移植した MM 46 腫瘍における放射 線治療と免疫調節剤の併用療法）
審 査 委 員	主査 教授 木 村 修 治 教授 服 部 浩 教授 三 島 豊

論 文 内 容 の 要 旨

序 文

免疫療法は、他の治療法との併用の場で相補的に作用し、微小遺残癌の抑制に最も効果を発揮し得るものと考えられる。しかしながら、その併用方法は未だ確立されておらず臨床的にも明確な成果が得られていないのが現状である。放射線療法と免疫調節剤の併用効果に関する報告は少なく、その併用タイミングについては十分に検討されていない。特に、臨床上頻用されている免疫調節剤 PSK, OK-432, および bestatin と放射線療法との併用時期に関しては未だ報告をみない。本論文では、カワラタケの菌子体より抽出された蛋白多糖体である PSK, A 群溶連菌 Su 株菌体を処理した OK-432, および Streptomyces Olivoreticuli の培養濾液より分離された bestatin と放射線療法の至適併用時期に関し実験的検討を行った。

実験方法

10 週齢の雌性 C 3 H / He マウスを用い、一群 10 匹として実験を行った。第 1 日目に C 3 H / He マウス由来自然発生乳癌、MM 46 腫瘍の 5×10^6 個をマウスの右大腿部皮下に移植し、放射線照射と免疫調節剤投与を順序を変えて施行した。

放射線照射は、PSK 投与群では第 4 日および第 7 日に、OK-432 あるいは bestatin 投与群では第 5 日および 8 日に施行した。照射には 6 MeV 電子線を用い、1 回 1500 rad, 2 回分割照射にて総線量 3000 rad 照射した。照射に際しては、ネンブタール 40 mg / kg の腹腔内投与にてマウスを麻酔した後、マウス用局所照射器具に固定し、局所以外は十分に遮蔽した。

免疫調節剤は、マウス1匹あたり PSK 250 mg / kg, OK-432 1KE あるいは bestatin 300 μ g を放射線照射前投与群では放射線照射の前に連続4日間、また放射線照射後投与群では放射線照射終了後に連続4日間それぞれ腹腔内投与した。対照群には一匹あたり 0.1 ml の生食を、放射線照射前に連続4日間腹腔内投与した。

抗腫瘍効果は、腫瘍体積の推移・生存曲線により評価した。

実験結果

放射線照射後 PSK 投与群では、対照群、放射線照射前 PSK 投与群に比べ腫瘍体積は明らかに小さく推移した。放射線照射後 PSK 投与群では、対照群および放射線照射前 PSK 投与群に比べ、60 日生存率は有意に高く ($P < 0.025$)、生存曲線も有意に延長していた ($P < 0.01$)。

OK-432 に関しても、放射線照射後 OK-432 投与群では、対照群、放射線照射前 OK-432 投与群に比べ腫瘍の増殖抑制を認めた。また、放射線照射後 OK-432 投与群では対照群および放射線照射前 OK-432 投与群に比べ、60 日生存率は有意に高く ($P < 0.05$) 生存曲線も有意に延長していた ($P < 0.01$)。

bestatin に関しては、その投与時期によって明らかな腫瘍の増殖抑制、有意な生存曲線の延長は認められなかった。

考 察

免疫調節剤は、投与時期によって免疫賦活作用ばかりでなく、免疫抑制作用も誘導することが認められている。本研究においても、PSK あるいは OK-432 と放射線照射との併用時期により、腫瘍増殖曲線、生存率に明らかな差異が認められた。

PSK は、宿主介在性に液性および細胞性免疫能を正常レベルに回復させる作用を有している。また、OK-432 は直接的に腫瘍細胞の RNA や DNA 合成障害をもたらし、間接的には主に T リンパ球、マクロファージの活性化により宿主介在性に抗腫瘍効果を誘導すると考えられている。PSK と OK-432 の抗腫瘍効果の機序は異なっているが、どちらも放射線照射後に投与した場合に著明な腫瘍の増殖抑制と延命効果が認められた。この理由として、PSK, OK-432 による免疫賦活作用に加えて、放射線照射により腫瘍細胞が破壊され、PSK あるいは OK-432 により制御可能な数にまで減少したことが考えられる。また、局所照射によりリンパ球細胞障害活性が増強されることが報告されており、さらにわれわれの教室で局所照射が腫瘍の抗原性の修飾を来し照射腫瘍間質に著明なリンパ球浸潤を誘導することが証明されている。放射線照射後に投与された PSK あるいは OK-432 により、リンパ球細胞障害活性および腫瘍周囲の間質反応がさらに増強された可能性が示唆される。

bestatin は、細胞内ばかりでなく細胞表面にも存在する aminopeptidase B および leucine aminopeptidase に対し強い阻害活性を有しており、その免疫賦活作用はマクロファージやリンパ球を含む種々の細胞の表面に存在する aminopeptidases に結合することによると考えられている。しかしながら、本研究では bestatin に関しては放射線照射との併用時期によって明らかな差異は認められなかった。これは、bestatin は増殖速度の遅い腫瘍には有効であるが、MM 46 腫瘍のような比較的増殖速度の速い腫瘍には著しい抗腫瘍効果を示さないためであると考えられる。

ま と め

PSK あるいは OK-432 を放射線照射後に投与すると、放射線照射前に投与した場合に比較し有意に強い抗腫瘍効果が認められた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫療法は、他の制癌治療との併用により微小遺残癌細胞に対して抑制効果が最もよく発揮される。しかしながら、その併用タイミングについては、具体的な研究が行われていない。特に、临床上頻用されている免疫調節剤と、宿主の免疫抑制を伴う放射線治療との併用時期に関して、未だ組織的検討が行われていない。

本論文では、臨床使用されている蛋白多糖体である PSK、溶連菌 Su 株菌体を処理した OK-432、および *Streptomyces olivoreticuli* の培養濾液より分離された Bestatin の 3 種の免疫調節剤と放射線照射を組合わす時期とその効果を実験腫瘍を用いて実験的に検討した。

実験方法

10 週齢の雌性 C3H/He マウスを用い、抗原性が高いといわれている MM46 腫瘍細胞 5×10^6 個をマウスの右大腿部皮下に移植し、放射線照射と前述免疫調節剤投与との順序を変えて実験した。

放射線照射時期について、PSK 投与群は第 4 日、および第 7 日に、OK-432 あるいは Bestatin 投与群では第 5 日および第 8 日に照射した。これには Linac 6 MeV 電子線を用い、1 回 1500 rad、2 回分割照射にて総線量 3000 rad であった。

免疫調節剤は、マウス 1 匹あたり PSK 250 mg/kg、OK-432 1 KE あるいは Bestatin 300 μ g を、放射線照射前投与群には、放射線照射の前に連続 4 日間、また放射線照射後投与群では放射線照射終了後に連続 4 日間、それぞれ腹腔内投与。対照群では 1 匹あたり 0.1 ml の生食を、放射線照射前に連続 4 日間腹腔内投与した。

抗腫瘍効果は、腫瘍体積の推移、生存曲線により評価している。

実験結果

放射線照射後 PSK 投与群では、対照群、放射線照射前 PSK 投与群に比べ、腫瘍体積は、明らかに縮小した。放射線照射後 PSK 投与群では、対照群および放射線照射前 PSK 投与群に比べ、60 日生存率は有意に高く ($P < 0.025$)、生存曲線も有意に延長した ($P < 0.01$)。

OK-432 に関しても、放射線照射後投与群では、対照群、放射線照射前投与群に比べ腫瘍の増殖抑制を認め 60 日生存率についても、照射後投与群は有意に高く ($P < 0.05$)、生存曲線も有意に延長した。 ($P < 0.01$)

Bestatin に関しては、その投与時期によって明らかな腫瘍の増殖抑制、有意な生存曲線の延長は認められなかった。

総括考察

PSK と OK-432 の抗腫瘍効果の機序は異なっているが、どちらも放射線照射後に投与した場合

に著明な腫瘍増殖抑制と延命効果が認められた。

これを考按すると、PSK、OK-432の免疫調節作用に加えて、放射線照射により腫瘍が破壊され免疫調節剤によって制御可能な数まで減少したためと考えられる。

また、腫瘍局所に対して、ある放射線量照射によって、リンパ球の細胞障害活性が増強されるという報告があり、さらに、われわれの教室で腫瘍への局所照射が腫瘍の抗原性の修飾を来すことによる照射腫瘍間質に著明なリンパ球浸潤を誘導することが証明されている。これらの事実から、放射線照射後に投与されたPSKあるいはOK-432により、リンパ球細胞障害活性および腫瘍周囲の間質反応がさらに増強された可能性が考えられた。

また、間接的に放射線が免疫機能の全身的な抑制と同時に、放射線による腫瘍細胞の抗原修飾がありうることについての1つの証明したものであって、従来ほとんど行われなかった放射線治療と免疫療法の組み合わせ治療に新しい知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、医学博士の学位をうる資格があると認める。