



放射線治療中担癌宿主におけるADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity)の変動 : プラークアッセイによる検討

一柳, 明弘

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1984-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0493

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000493>

※ 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）	いち 一	やなぎ 柳	あき 明	ひろ 弘	（東京都）
学位の種類	医学博士				
学位記番号	医博い第432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59年3月31日				
学位論文題目	放射線治療中担癌宿主における ADCC（Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity）の変動 — プラークアッセイによる検討 —				

審査委員	主査教授	木村修治		
	教授	服部浩	教授	岩村昇

論文内容の要旨

I はじめに

放射線・制癌化学療法併用治療は、肺癌宿主の非特異的免疫能を低下させる一方、放射線治療過程においては照射腫瘍局所における癌の抗原性を高める作用を示唆する免疫組織化学的現象がみられる。宿主にとってこのような有利な反応を癌治療成績向上に利用するためには、さらに免疫学的動態を解析する必要がある。

一般に、腫瘍免疫においては T cell が主役を演じるとされているが、近年生体が示す防御反応の一つである Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity（以下 ADCC）の悪性腫瘍細胞排除機構における役割が注目されてきている。

そこで今回我々は、放射線・制癌化学療法併用治療中の肺癌ならびに放射線治療中の喉頭癌宿主における ADCC の動態をマイクロプレートによるプラークアッセイにて検索し、合わせて免疫グロブリンの変動及び皮膚反応との相関、さらに予後との関連についても検討を加えたので報告する。

II 対象及び方法

対象症例は原発性肺癌 35 例と喉頭癌 10 例であり、胃潰瘍を中心とする良性疾患 12 例をも対照として比較検討した。

方法は、マイクロプレートによるプラークアッセイ法によった。

Ficoll-Hypaque 比重遠心法により分離した末梢血リンパ球を作動細胞とし、マイクロテストプレートの各 well に単層に付着したヒツジ赤血球（以下 SRBC）を標的細胞とした。その各 well に

抗ヒツジ赤血球家兎血清免疫グロブリンGを混合したリンパ球液を滴下、同時に何も混合しないコントロールの系も作製し、リンパ球数 400 個中のプラーク形成細胞数をカウント、次式にて ADCC 活性とした。

$$\text{ADCC 活性} = \frac{+ \text{IgG 群プラーク形成細胞数} - \text{Control 群プラーク形成細胞数}}{\text{全リンパ球数}} \times 100$$

PHA (Phytohemagglutinin) 皮膚反応は Wellcome 社製 purified PHA を、PPD 皮膚反応 (ツベルクリン反応) は一般診断用 PPD (日本ビーシージー) を用いた。

III 結 果

1) 良性疾患 ADCC に比し、肺癌照射前 ADCC はやや低く、喉頭癌照射前 ADCC はやや高い傾向を示したものの、いずれも有意差を認めなかった。

2) 肺癌宿主 ADCC は照射にともない 4,000 rad さらに 6,000 rad では有意に低下したが、2,000 rad では照射前に比し有意差はないものの、むしろ上昇の傾向を示した。

喉頭癌宿主 ADCC は放射線治療にともなう変動を示さなかった。

3) 放射線治療中肺癌宿主のリンパ球数は ADCC に比し 2,000 rad で有意に低下した。

4) 放射線治療中、いずれの免疫グロブリン分画も大きな変動を示さず ADCC の変動との相関は認められなかった。

5) 放射線治療前に PHA・PPD 両皮膚反応とも陽性であった群の ADCC は治療前どちらか 1 反応のみ陽性であった群に比し、有意に高値であったが治療後については特に相関を示さなかった。

6) 1 年以上生存群 ADCC は 1 年未満死亡群 ADCC に比し、放射線治療中の全経過を通じて高い傾向を認め、又、放射線治療の進行に伴ない生じる低下傾向もより軽度であった。

IV 考 案

ADCC とは標的細胞表面抗原に付着した抗体の Fc 部分に、Fc レセプターを有する担当細胞が結合することにより、標的細胞破壊を生じる細胞障害機構であり、その特異性は抗体レベルで決定されることから近年免疫学的防御の一役、特に悪性腫瘍細胞排除機構の一つとして注目されてきている。

ADCC の主たる担当細胞は non-phagocytic, non-adherent, surface Ig 陰性、Fc レセプター陽性リンパ球である K cell とされているが、その他にも数種の作動細胞が関与していると考えられている。

照射にともない、肺癌宿主では 4,000 rad さらに 6,000 rad 照射時に ADCC は有意な低下を示したが、喉頭癌宿主では有意な低下は認められなかった。一般に喉頭癌宿主では照射野が小さく、放射線治療によく反応し全身状態もよく保たれているのに対し、肺癌宿主では照射野が大きく照射効果が悪く照射線量が増すに従って宿主の免疫能も低下する。又、肺癌は stage III 以上が多く早期のものが少ないが、喉頭癌は比較的早期に発見されるため全身状態の良いものが多い。これらのことが放射線治療前・治療中の肺癌宿主と喉頭癌宿主の ADCC の推移の差となったのではないかと思われる。

肺癌宿主では 2,000 rad 照射時のリンパ球数の有意な低下に対し ADCC はむしろ上昇する傾向を認め、ADCC 担当細胞の放射線抵抗性が推察される。

さらに、実験腫瘍において2,000 rad 照射時に腫瘍局所への単核球浸潤が最も高度にあらわれるとの報告もあり、放射線療法が悪性腫瘍細胞排除機構に単に抑制的に作用するのではなく、腫瘍局所においては排除機構を相対的に上昇させ得る至適線量の存在がうかがわれる。これらの知見は放射線治療と免疫療法の併用治療上に利点をみいだす可能性があると思われる。

ADCC の変動は免疫グロブリンの変動とは相関しなかったが皮膚反応とは或る程度の相関を示した。さらに予後との関連をみると有意ではないものの相関傾向を認め、小児白血病患者や頭頸部癌患者の ADCC の有意な低下の報告と考え合わせると、担癌宿主において ADCC は重要な免疫学的パラメーターであることが示唆される。

また最近、Interferon や *Nocardia rubra* cell wall skeleton がNK活性のみならず、ADCC活性をも増強することが判明し、ADCCはNK細胞とともにimmunomodulatorのもつ抗腫瘍性に大きな役割を果たしていると考えられる。

V 結 語

放射線治療中の肺癌及び喉頭癌宿主におけるADCCの変動をブランクアッセイにて測定しその意義を検討した。

1) 治療前ADCCは良性疾患群ADCCに比し、肺癌宿主でやや低下傾向、喉頭癌宿主でやや上昇傾向を示したものの明確な差は認められなかった。

2) 4,000 rad さらに6,000 rad 照射時にADCCは肺癌宿主では有意に低下したが、喉頭癌宿主では大きな変動を示さなかった。両群の病期分布、さらには免疫能や治療率の違いがADCCの差となってあらわれたものと考えられる。

3) 肺癌宿主において2,000 rad 照射時にはリンパ球数は有意に低下したのに対しADCCは低下せず、ADCC担当細胞の放射線抵抗性が推察され、むしろ上昇傾向を示したことにより放射線療法と免疫療法の併用治療に利点をみいだす可能性が示唆された。

4) 放射線治療中のADCCの変動は免疫グロブリンの変動とは相関を認めなかったが、皮膚反応とはある程度の相関を示した。又、肺扁平上皮癌において予後不良群のADCCは全体に低く、照射の進行とともに生じる低下傾向もより著しかった。

5) 以上よりADCCの評価をこれまでの非特異的免疫パラメーターに加味することにより、放射線治療中担癌宿主の免疫能はさらに正確な把握が可能と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

放射線治療による担癌宿主の免疫変動は、予後の判定に役立つことが報告され、放射線治療中の患者免疫能をリンパ球数(T・B細胞・その亜細胞群)およびリンパ球機能をPHA, Con A, PWMによる幼若化反応などを使って検討した多くの発表がある。腫瘍免疫は、このような一連のTリンパ球に依存するといわれるが、一方、生体防禦反応の1つであるAntibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity (以下ADCC)の腫瘍細胞排除機構における役割も重要なものとして注目され

てきた。ADCC 機構が放射線治療によって、如何なる影響を受けるかについて、未だ報告がみられない。

申請者は放射線治療単独ならびに放射線治療を主体とした制ガン剤との複合治療における担ガン患者の ADCC 動態を検討し、あわせて免疫グロブリンの変動、皮膚反応との相関、さらに予後との関連について研究した。

対象及び方法：対象症例 57 例，うちわけ，原発性肺癌 35 例と喉頭癌 10 例で，胃潰瘍などの良性疾患 12 例が対照となった。ADCC 活性の測定方法はマイクロプレートによるブラークアッセイ法によった。

結果および考按：照射量 40 Gy さらに 60 Gy の照射時，喉頭癌ではこの何れの時点においても，ADCC の有意な低下は認められない。肺癌についてみると，治療前に比べ 20 Gy の時点でむしろ上昇の傾向がみられるが，線量の増加とともに 40 - 60 Gy 時点で統計的に有意差をもって活性の低下が証明された。

また，PHA・PPD 皮膚反応のいずれも陽性を示した症例群は ADCC が高値であり，治療後 1 年以上群についてみると，1 年以内死亡群の ADCC 活性に比べて，全経過を通じて活性が維持される傾向がえられた。

放射線治療を行った喉頭癌と肺癌の ADCC 活性に変動の差がある因子を考えると，喉頭癌では照射範囲が狭く，肺癌の照射野が広いことから，肺癌の容積線量が著しく大きいことが主因子となる。このことは，リンパ球の芽球化をパラメーターにした免疫能でも同様のことが報告されている。ADCC を担当する主細胞が non-phagocytic, non-adherent, surface Ig 陰性，Fc レセプター陽性リンパ球 K 細胞といわれ，この K 細胞が多くのリンパ球と等しい放射線感受性をもった細胞と理解される。即ち，サブレッサーリンパ球よりも感受性が低く，ヘルパー T 細胞と同じ放射線感受性細胞と推察された。

ADCC 活性の変動が免疫グロブリンの変動とは相関しないが，皮膚反応の PHA・PPD 反応陽性と関連がみられる。さらには，肺癌という難治性の一年生存率との相関傾向がえられることは，難治性癌の放射線治療における予後を考えるとき，ADCC の評価をこれまでの非特異的免疫パラメーターに加味することにより，放射線治療中担癌宿主の免疫能のさらに正確な把握が可能と考えられる。

本研究は，放射線治療患者の免疫動態に関して研究したもので，放射線治療と免疫療法の“組みあわせ療法”に対する知見を加えたものであり，価値ある集積であると認める。よって，本研究者は，医学博士の学位を得る資格があると認める。