

氏名	加納永一 か のう えい いち
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第307号
学位授与の日付	昭和42年7月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科生理系専攻
学位論文題目	ANALYSIS OF A CO OPERATIVE ACTION BETWEEN RADIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL TREATMENTS OF A MALIGNANT HOMOGRAFT (悪性同種移植細胞に対する放射線学的及び免疫学的処置の相互作用の解析について)
論文調査委員	(主査) 教授菅原 努 教授福田 正 教授翠川 修

論 文 内 容 の 要 旨

正常および悪性細胞の放射線感受性の間には、一般に著しい差がみられないとする報告が多い。悪性腫瘍の放射線治療のためには、この悪性細胞の放射線感受性を正常細胞のそれよりも高くすることが望ましく、そのための試みはいわゆる酸素効果或いは化学増感剤の使用等の手段によってもある程度達成せられてきた。一方、近年自家自然発生腫瘍における特異的抗原性の存在が一部の腫瘍において認められるとする報告が散見されるようになり、ここに悪性腫瘍の放射線感受性を特異的に高める手段としての抗自家腫瘍特異的免疫の可能性が検討されるべき段階に達したと考えられる。この報告においては、用いられる実験系を単純明確なものにし、また実験系間での相互比較を可能にするため、悪性同種移植免疫系を採用したが、最終的な目標は抗自家腫瘍特異的免疫であり、この免疫の与える障害によって、放射線局所照射を受ける担癌生体内の悪性細胞を特異的に放射線高感受性にしようとする意図するものである。この報告においては表題のごとき相互作用の解析を特に細胞水準で行なった。

この実験系においては、Ehrlich マウス腹水腫瘍細胞株を *in vitro* で組織培養法によって維持継代し、これを *in vitro* および *in vivo* の実験に供した。*in vivo* の実験には培養技法として diffusion chamber 法を採用し、*in vivo* においても、*in vitro* と同様に細胞数を正確に算定できるようにした。diffusion chamber 法による生体内培養のための宿主として dd/YF 系雄マウスを用いた。一部のマウスは Ehrlich 細胞或いは同系マウス肝組織で免疫し、これらを各々、免疫被感作宿主および抗血清提供者として用いた。種々の線量で照射された Ehrlich 細胞は、試験管内、通常の dd 系宿主腹腔内、およびこれらの被感作宿主腹腔内で各々所定の期間培養され、その最終細胞数をもって、放射線照射および免疫学的処置の効果、さらにそれらの効果の相互作用を判定した。一方、Ehrlich 細胞或いは dd 系マウス肝組織で免疫された同系マウスおよび家兎の抗血清を採集し、これを用いて *in vitro* で Ehrlich 細胞に対する免疫学的障害の現われ方を型態学におよび細胞動態的に検討した。Ehrlich 細胞の照射はすべて *in vitro* で行なわれ、このあと試験管内、通常の宿主内、および被感作宿主内で各々培養された。照射装置は190

KVP X線発生装置を用いた。

以上のごとき諸実験の結果、① Diffusion Chamber 内への宿主細胞の迷入および chamber 内の Ehrlich 細胞の chamber 外への 迷出はみられなかった。②照射されない Ehrlich 細胞の増殖は、試験管内で7日間に約10倍、免疫されない宿主内で9日間に約13倍、同系マウス肝組織で免疫された宿主内で9日間に約8倍であったが、Ehrlich 細胞で免疫された宿主内では9日間に約1.7倍であった。③照射線量効果関係は、37%生存線量と外挿数で表現された。in vitro での照射後、前述の三つの異なった環境下での培養の結果、得られた線量効果曲線に関する37%生存線量には著しい差異が認められず、外挿数については、抗 Ehrlich 被感作宿主内でのそれで大きな値を示した。37%生存線量と外挿数とによって、線量効果曲線の特徴を相対的に規定できるが、この実験系においては、Ehrlich 細胞で免疫された宿主内において、照射されていない Ehrlich 細胞の増殖はこれの対照宿主内と比較して約13%におさえられており、照射と免疫の両者による効果を、生残した細胞数をもって示せば、その曲線は、半対数グラフ用紙上で照射のみによる線量効果曲線からほぼ下方に平行移動した型をとることがわかった。すなわち照射と免疫の両者が Ehrlich 細胞に与える効果は、生残細胞数でみるかぎりにおいては、相乗的であった。④ in vitro で Ehrlich 細胞を、非働化した抗 Ehrlich 細胞マウス血清或いは同家兔血清および補体と incubate すると Cytolysis がみられるが、補体がない場合にはみられる Cytolysis は著しく少なくなった。家兔血清では Cytolysis が著しく、マウス血清では比較的少なかった。著しく低濃度の抗 Ehrlich マウス血清と補体とで Ehrlich 細胞を incubate すると Cytolysis はほとんどみられず、細胞数の増加もみられなかった。以上の諸結果から、①抗 Ehrlich 被感作宿主内に植えられた chamber 内の Ehrlich 細胞の増殖は、その宿主の腹水中の液体性因子によっておさえられた。②免疫が線量効果関係式を修飾する様式について、考え得る四つの理論式を導いた。そのうち最も probable な理論式を選択した。③悪性腫瘍の放射線治療において、免疫学的処置が与える効果に関して、主として細胞水準でその概略を論じ、将来さらに実験が積み重ねられるべき方向を指摘した。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、実験移植腫瘍細胞を用い腫瘍と宿主との間の免疫学的反応が放射線の作用をどのように修飾するかを解明することにある。Ehrlich 腹水腫瘍細胞について生体内 diffusion chamber 法と試験管内培養法を行なった。抗 Ehrlich 細胞被感作宿主内に植えられた、chamber 内の Ehrlich 細胞の増殖は、その宿主の腹水中の液体性因子によっておさえられた。これは補体結合性の抗原抗体反応であることが試験管内実験で示された。放射線に対する線量効果関係をこの免疫反応が修飾する様式について考え得る四つの理論式を導き、その適否を実験的に検討した。その結果線量生存率曲線は、宿主の感作により半対数グラフ用紙上で下方に平方移動するので、免疫は細胞の放射線感受性を変えず、ただ相乗的に働いていることが明らかとなった。じゅうらい生体内悪性腫瘍細胞の線量効果関係については、それといわゆる免疫反応との相互作用について増感作用等の諸推測がなされてきたが、この研究は、直接細胞水準で、これに一つの解決を与えたものである。

本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。