

## 審査の結果の要旨

氏名 白石憲史郎

本研究は局所治療である放射線治療の抗腫瘍効果を増強するために、腫瘍免疫学的観点から免疫賦活剤（eMIP）を用いて宿主の腫瘍細胞への特異的免疫反応を賦活化すること、すなわち T 細胞や樹状細胞（DC）等を遊走させることを目的として腫瘍部位への放射線照射を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 放射線単独での腫瘍増大抑制作用は 2、6、10Gy で線量依存的に効果が認められたが、6Gy と 10Gy とで著明な違いはなかった。eMIP 単独では抑制する傾向はあったが有意差は認められなかった。いずれも腫瘍縮小効果は見られなかった。放射線 6Gy 単独では無治療に比し約 50%の腫瘍抑制効果が見られたが、eMIP (50 $\mu$ g/mouse) 投与により約 80%まで有意に抗腫瘍効果が増強され、放射線と eMIP の併用効果が示された。
2. eMIP の至適用量を決定するため放射線 6Gy の条件下で eMIP 50、12.5、3.13、0.78  $\mu$ g/mouse の 4 群で併用効果に関する実験を行ったところ、eMIP 3 $\mu$ g/mouse 程度が最も抗腫瘍効果が認められ、免疫賦活剤は高濃度では作用が減弱することが示された。
3. eMIP 投与後の腫瘍組織への細胞浸潤を免疫組織染色で調べた結果、control 群および radiation 単独群にはほとんど白血球浸潤は認められなかったが、放射線と eMIP 併用群で多くの CD4、CD8 陽性細胞およびマクロファージの浸潤が認められた。DC、NK 細胞の浸潤は見られず、本実験の抗腫瘍作用の増強は DC の動員を介さないことが示された。
4. single cell level でマウス脾臓細胞中の IFN- $\gamma$ 産生 T 細胞を確かめられる ELISpot assay を施行したところ、抗原刺激を受けた 3LL を培地上に加えた場合に放射線と eMIP 併用群でのみ有意な陽性細胞が認められた。抗原提示されていない MethA 細胞を加えた場合

にはこの反応は見られず、腫瘍特異的な全身の免疫が賦活されていることが示された。

5. 両側の腹部に腫瘍を移植し、右側のみに放射線を照射したところ、右側のみならず照射されていない左側でも放射線と eMIP による腫瘍抑制に対する併用効果が認められ、いわゆる「遠達効果」(abscopal effect) と考えられた。左側の腫瘍組織への細胞浸潤を免疫組織染色で調べた結果、右側同様に放射線と eMIP 併用群で著明な CD4、CD8 陽性細胞およびマクロファージの浸潤が認められた。これにより abscopal effect の機序として全身の腫瘍特異的な免疫の賦活が関与していることが考えられた。

以上、本論文は腫瘍免疫の観点から、両側の腹部に腫瘍が存在する系において片側の腫瘍のみに放射線を照射しても続く eMIP の投与により、全身の腫瘍特異的な免疫が賦活されるため照射野外の腫瘍に対しても治療効果があることを明らかにした。本研究は治療に難渋する再発、進行癌患者の担癌部位の一部に少量の放射線を照射すれば、重篤な治療関連合併症もなく癌の進行が抑制される可能性を予見していると思われ、放射線治療の新たなアプローチのため重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。