【263】

氏　名（本籍）	石川栄一（茨城県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博甲第 3810 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	**X-irradiation to human malignant glioma cells enhances the cytotoxicity of autologous killer lymphocytes under specific condition.** （ヒト悪性グリオーマ細胞へのＸ線照射により、特異的条件下で自己のキラー細胞の腫瘍殺傷能が増強される）

主　査	筑波大学教授	博士（医学）	澁谷　彰
副　査	筑波大学教授	医学博士	赤座英之
副　査	筑波大学講師	医学博士	今川重彦
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	河合弘二

論文の内容の要旨

背景および目的　悪性グリオーマの短期生存率は，局所放射線療法により改善することが証明されているが，その長期成績については依然として改善の余地があり，放射線学的見地から様々な取り組みがなされている。一方，放射線はこれまでの論文において，その直接的抗腫瘍効果のみならず，二次的効果として悪性腫瘍の免疫原性を高めることも知られており，免疫療法と放射線療法の併用による増強効果の可能性に関しても注目が集まりつつある。げっ歯類の実験においては，局所放射線療法と免疫療法の併用による腫瘍増大抑制効果の増強が示されているが，ヒトリンパ球とヒト腫瘍細胞を用いた研究は皆無である。そこで，我々は腫瘍株への照射により，ナチュラルキラー細胞（以下 NK 細胞）や腫瘍特異的 T リンパ球（以下 ATTL）の腫瘍細胞傷害性がどのように変化するかを調べた。

方法　我々の研究室で樹立された 6 種類のグリオーマ株（MG1-6）と汎用株 1 種類（U87MG）を実験に使用した。それらの腫瘍株に 0-50Gy の放射線照射を行い，HLA-ABC，HLA-DRDPDQ，FAS の発現の変化を調べた。また，樹立グリオーマ株中 3 株（MG1, 2, 5）の由来となる患者 3 名の末梢血単核球から NK 細胞（NK1, 2, 5）と ATTL（ATTL1, 2, 5）をそれぞれ誘導し，グリオーマ株に対する放射線照射がこれらのキラー細胞の腫瘍細胞傷害性にどのような変化を与えるかを調べた。

結果　放射線照射は，正常 p53 グリオーマ株に対しては HLA-DRDPDQ，FAS の発現を上昇させた。HLA-ABC に関しては，放射線の影響は腫瘍株によって様々であった。抗体による中和実験により，NK 細胞は主にパーフォリングランザイム系を利用して，ATTL は主に FAS-FAS リガンド系を利用して腫瘍傷害性を有することが判明した。キラー細胞と照射後グリオーマ株の共培養による腫瘍傷害性実験では，正常 p53 グリオーマ株への照射により腫瘍細胞傷害性が上昇した。

考察　以前から，放射線がFAS等を中心とするアポトーシス関連表面分子やHLA分子の発現を上昇させることが知られている。我々の実験においても，正常p53グリオーマ株においてはほとんどの株種でFASやHLA- DRDPDQの上昇が確認された。キラー細胞における腫瘍傷害能の獲得にはFAS-FASリガンド系の関与は重要であり，さらにFAS系が正常に作動するためにはp53などの遺伝子が重要な役割を担っていることが知られている。したがって，様々な要因はあるものの，少なくとも正常p53腫瘍株においては，照射によるFAS上昇が腫瘍傷害性に重要な役割を担っていると考えられた。また，HLA分子の発現がNK活性やATTL活性に影響を与えることも良く知られており，FAS同様に照射による腫瘍傷害性変化に影響を与えているものと考えられた。

結語　悪性腫瘍への放射線照射は，キラー細胞の腫瘍細胞傷害性を増強することが示された。その増強効果は，腫瘍株やキラー細胞の種類に大きく影響されることが示唆された。これらの研究結果は，臨床研究において局所放射線療法とキラー細胞を利用した養子免疫療法やワクチン療法との併用などを検討する場合の基礎データーの一つとなると考えられる。

審　査　の　結　果　の　要　旨

本論文は，悪性腫瘍への放射線照射がキラー細胞の腫瘍細胞傷害性を増強すること初めて明らかにし，今後の臨床応用への研究に可能性を示したもので意義のあるものである。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。