

Primary Effusion Lymphoma における放射線治療について

^{*1*}後藤久美子、^{*1*}白石善興、^{*2}砥綿知美、^{*1}島崎達也、^{*1}古嶋昭博、^{*1*}岡田誠治

^{*1}熊本大学生命資源研究・支援センター、^{*2}熊本大学エイズ学研究センター

1. はじめに

日本における HIV-1 感染者は年々増大している。近年、薬物療法の進歩により HIV-1 感染者の予後は劇的に改善しているが、最近では悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫の合併が長期予後を脅かす因子として問題になっている。Primary Effusion Lymphoma (PEL) は、HIV-1 感染者に比較的特異的にみられる悪性リンパ腫で、そのほとんどが化学療法に耐性で予後が極めて悪いことが知られている。本研究では、PEL に対する放射線療法の有効性について、*in vitro* 培養系と高度免疫不全マウスを用いたマウスモデルを用いて検討した。また、通常、生体内は低酸素状態にある。特に、腫瘍細胞や骨髄系の造血細胞ではさらに低酸素状態にあることが知られている。この時、細胞内では Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1) の発現や過剰な酸素が存在しないことから、酸素毒性が少なく細胞増殖能が高まることが予測される。このため、*in vitro* 培養系で、生体内の環境により近い低酸素状態を再現するため、酸素濃度可変型の培養器を使用し、放射線感受性の実験を行うこととした。

2. 方法

① PEL 細胞株 (BCBL-1, BC-1, BC-3, TY-1) の放射線感受性について調べた。137Cs 線源を用いて、放射線照射後の細胞数の変化を MTT 法とトリパンブルーによる細胞数計測により解析した。さらに、その他の血液悪性腫瘍株 (Raji, Jurkat, K562) と比較し、これらの細胞がアポトーシスに陥っているか否かを DNA ladder, Annexin V 染色により確認した。② Balb/c Rag-2/Jak3 二重欠損マウスの腹腔内または皮下に PEL 細胞株を移植して PEL のモデルマウスを作成した。これらのマウスに全身放射線照射 (4 Gy \times 2 回) 後、さらに骨髄移植を行い、治療モデルを作成した。③ PEL 細胞株の酸素濃度の違いによる細胞増殖能を比較した。④ 各培養器で培養した細胞にそれぞれ放射線を照射し、放射線感受性に対する比較データを取り、その違いについて報告する。

3. まとめ

PEL の細胞株では、照射 3 日後に最も放射線に対して抵抗性を持つ BCBL-1 で IC50 が 4Gy 程度で、他の血液悪性腫瘍株では、IC50 が 4Gy から 10Gy 程度と PEL より耐性となり、PEL 細胞株の放射線感受性はほかの血液悪性腫瘍株に比して有意に高かった。さらに、DNA ladder, PI 染色および Annexin V 染色により、PEL 細胞株はアポトーシスに陥っていることを確認した。

BCBL-1 を皮下投与した腫瘍形成モデルにおいて、非治療群では皮下腫瘍の経時的な増大が認められ、移植 6 週間後にはすべて死亡したが、放射線治療群では、移植 6 週間後においても腫瘍の増大は認められなかった。

また、BC-3 を腹腔内投与した腹水形成モデルにおいて、非治療群では腹水の貯留が認められたが、放射線治療群では移植 6 週間後においても腹水の貯留は認められなかった。

本研究により PEL 細胞株に対する放射線感受性は他の血液悪性腫瘍株に比べて有意に高いことが証明された。PEL は悪性度が高く化学療法抵抗性であることから、放射線療法が非常に有用であることが示唆された。

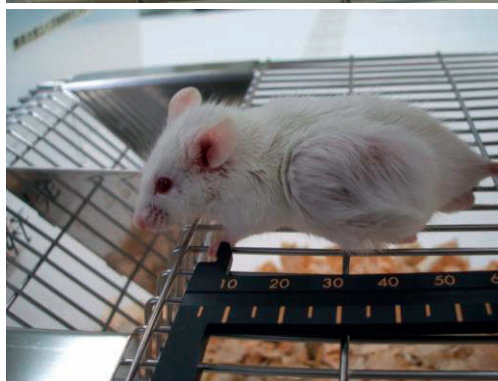
さらに、酸素濃度 20% 下と 1% 下では、細胞増殖能の違いがみられた。

ここで、各条件下の放射線感受性の比較を報告し、比較方法およびウエスタンブロットを用いた HIF-1 α 発現の確認を今後の課題とする。

このような放射線を用いた実験の基礎データを他の実験者や学生等に示していくことは、当施設のような共同利用施設にとって、大きな役割の一つであると考えている。さらに、教育的な観点から見ても、培養条件について意識するデータは、学部学生などが実験を行う場合にも、非常に有用であると考えている。

皮下に PEL を移植した場合

Non-irradiated mouse



irradiated mouse (twice of 4Gy)

