

低線量全身照射による抗腫瘍効果

細井 義夫

Antitumor Effects by Low Dose Total Body Irradiation

Yoshio HOSOI

Section of Radiation Biology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received June 20, 2006)

Total-body irradiation (TBI) with 0.02—0.25 Gy has been reported to have antitumor effects. In mice, low-dose TBI induces tumor growth delay, antimetastatic effects, suppressive effects on the incidence of spontaneous thymic lymphoma, sensitization of tumor to ionizing radiation, and decrease in TD_{50} value. In artificial metastasis, 0.20 Gy TBI suppressed lung metastasis when it was conducted between 3 h before and 3 h after tumor cell injection into a tail vein. In spontaneous metastasis, 0.15—0.20 Gy TBI suppressed lung metastasis. Irradiation with 0.15 Gy twice a week from 11 weeks of age for 40 weeks significantly suppressed the incidence of spontaneous thymic lymphoma in AKR/J mice, which caused prolonged life span. Low-dose TBI has been used in the clinical treatment of lymphomatous malignancies including chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The usual practice was to give 0.1 Gy TBI three times a week or 0.15 Gy TBI two times a week to a total dose of 1.5 Gy. Despite this low total dose, low-dose fractionated TBI could induce long-term remissions and was as effective as the chemotherapy to which it was compared. Experimental data suggest that the antitumor effects of low-dose TBI could be explained by immune enhancement, induction of apoptosis, and intrinsic hypersensitivity to low-dose irradiation. Possible mechanisms of immune enhancement are elimination of the T-suppressor subset of lymphocytes and augmentation of the immune response including alteration of cytokine release and enhanced proliferative activity of lymphocytes to mitogenic stimuli.

Key words—low-dose radiation; antitumor effect; immune response; non-Hodgkin's lymphoma; thymic lymphoma

1. はじめに

放射線は生物に様々な影響を与えるが、これまでは細胞死とそれに基づく現象や、発癌や遺伝的障害といった DNA 損傷に基づく現象に大部分の興味が注がれてきた。しかし、近年、0.05—0.50 Gy 程度の低線量放射線を照射したときに高線量放射線では観察されないような現象が起こることが報告されている。主な現象としては、1) 低線量全身照射による抗腫瘍効果、2) 低線量全身照射による免疫活性化、3) 放射線適応現象などである。低線量放射線による抗腫瘍効果としては、0.05—0.20 Gy 程度の低線量全身照射による移植癌細胞の生着阻止、癌細胞の増殖抑制、癌転移抑制などが挙げられる。免疫

活性化としては、低線量全身照射によるマウス脾細胞のマイトジェン応答亢進やサイトカインの産生亢進が報告されている。放射線適応現象とは、細胞又は個体に 0.01—0.50 Gy の放射線を照射すると放射線に対する抵抗性が誘導され、次に高線量放射線を照射したときに抵抗性になり生存率が上昇する現象である。これらの現象に共通しているのは、1) 細胞死がほとんど生じないような低線量域で現象が観察され、2) 特定の低線量域 (0.01—0.50 Gy) でのみ現象が認められ、それ以上の線量でもそれ以下の線量でも観察されず、3) 大部分の現象で照射 2—12 時間後にのみ認められる一過性の現象であるということである。ここでは、低線量全身照射による抗腫瘍効果と免疫活性化に関して筆者らの報告を含めて概説する。

2. 低線量全身照射による抗腫瘍効果

2-1. 動物実験における抗腫瘍効果 低線量放射線による抗腫瘍効果に関する最初の報告は 1915

東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター放射線研究領域 (〒113-0033 文京区本郷 7-3-1)
e-mail: hosoi@m.u-tokyo.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 126 年会シンポジウム S27 で発表したものを中心に記述したものである。

年の Murphy と Morton によるもので、マウスに“刺激する程度の線量の放射線 (a stimulating dose of X-ray)”を全身照射することにより、移植癌の生着率、腫瘍増殖速度、癌転移率が低下することが報告されている。¹⁾その後、1982年に Anderson らは、マウスを使った実験で 0.05—0.25 Gy の全身照射により腫瘍の生着率の低下と増殖遅延を報告している。²⁾宮本らは、マウスで低線量全身照射により移植癌の生着率が低下するという現象を TD₅₀ 値 (腫瘍を動物に移植する際に、移植部位の半数に腫瘍が生着するために必要な腫瘍細胞数) を用いて定量化した。それによれば、0.1 Gy 全身照射により TD₅₀ 値は約 1.5 倍に増加し、その効果は照射後 6—12 時間の間に認められる一過性の現象であった。³⁾宮本らは低線量全身照射による腫瘍の放射線増感効果についても報告を行っている。腫瘍局所に放射線照射をする 12 時間前に 0.1 Gy 全身照射すると放射線増感効果が認められたが、低線量全身照射を局所照射の 24 時間前に行った場合には放射線増感効果は半減した。³⁾また、腫瘍局所照射の 12 時間前に照射した 0.1 Gy 全身照射の dose reduction factor (DRF) は約 0.7 であった。³⁾これら低線量全身照射による抗腫瘍効果・放射線増感効果は 0.5 Gy 以上の線量では観察されず、非常に狭い低線量域でのみ認められた。筆者らは、腫瘍細胞をマウス尾静脈から注射し 14 日後に肺を摘出・固定し肺表面のコロニー数を調べる人工転移と、マウス下肢の皮下に腫瘍細胞を移植し 32 日後に肺を摘出・固定して肺表面のコロニー数を調べる自然転移を用いて、0.15—0.20 Gy 全身照射に癌転移抑制効果があり、0.2 Gy 全身照射により自然癌転移は非照射群の約 50% にまで低下することを報告した (Fig. 1)。⁴⁾癌転移抑制効果は照射後約 12 時間認められたが、照射 24 時間後には消失した。⁴⁾低線量全身照射による放射線増感効果や癌転移抑制効果はマウスだけでなくラットでも認められ、0.2 Gy 全身照射により自然肺転移が非照射群の約 40% に減少することが報告されている。⁵⁾

低線量全身照射による抗腫瘍効果発現の機序は明らかではないが、機序の 1 つとして低線量全身照射による免疫活性化が考えられる。そのため、筆者らは低線量全身照射と免疫活性化薬剤の 1 つ OK-432 との間に相乗効果が認められるかどうかを、マウス

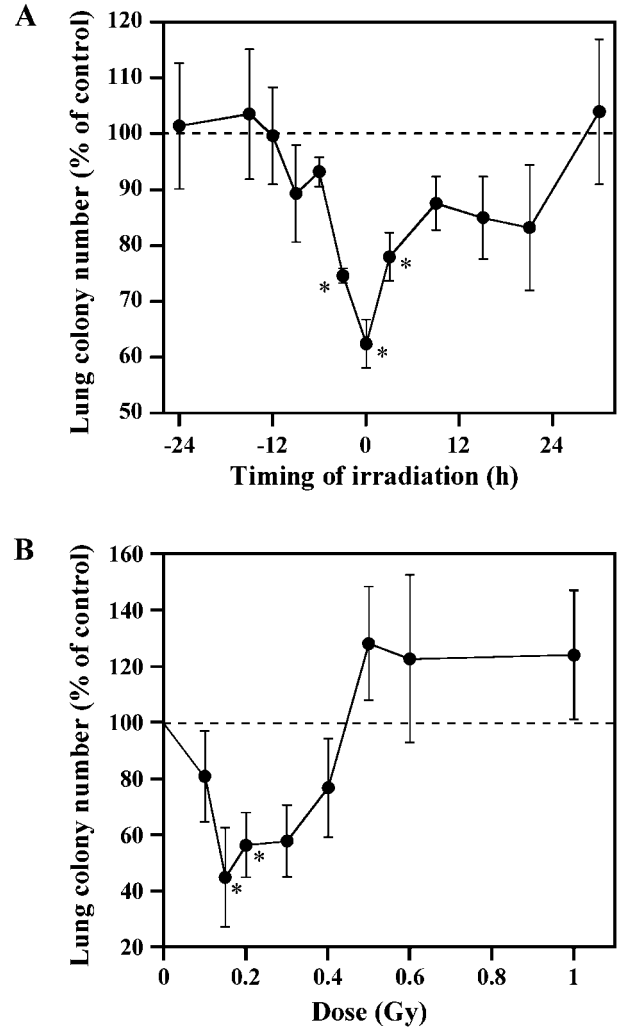


Fig. 1. Effect of Low-Dose Total Body Irradiation (TBI) on Artificial (A) and Spontaneous (B) Lung Metastasis

A: Viable tumor cells of 3×10^3 were injected into tail vein of WHT/Ht mice. Mice were irradiated with 0.15 Gy before or after tumor cell injection. Fourteen days later, mice were killed, and their lungs were removed and fixed in Bouin's fluid for 24 h. Total number of superficial visible colonies per lung was scored. B: Viable tumor cells of 3×10^3 were injected subcutaneously into a hind leg of WHT/Ht mice. Mice were irradiated with 0.10—1.00 Gy 12 days after tumor injection. Thirty two days after the injection, mice were killed and total number of superficial visible colonies per lung was scored. Data were expressed as the ratio of the number of lung colonies observed in irradiated mice to that in sham-treated mice. Bars indicate S.E. of 20—40 mice for each point. * $p < 0.05$.

自然転移を用いて確かめた。その結果、0.15 Gy 全身照射の 2 日前に OK-432 を投与したときに自然肺転移抑制に関して最も大きい相乗効果が認められ、照射後に OK-432 を投与した場合には相乗効果は認められなかった (Fig. 2)。Con A 反応と PHA 反応においても低線量全身照射と免疫活性化剤との間に相乗効果が認められるかどうかを検討した結果、Con A 反応と PHA 反応においても自然転移抑制効果と同様に 0.15 Gy 全身照射の 2 日前に OK-432 を

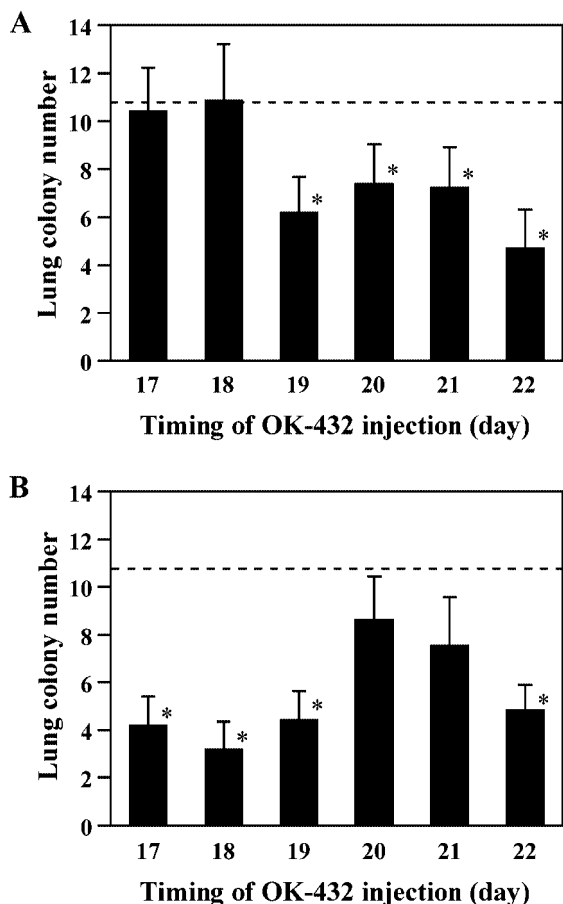


Fig. 2. Effect of OK-432 Alone (A) or OK-432 Plus 0.15 Gy TBI (B) on Spontaneous Lung Metastasis

One thousand viable tumor cells were injected into one hind leg of each WHT/Ht mouse. Forty days later, the mice were killed. Their lungs were removed and fixed in Bouin's fluid for 24 hr. Total number of superficial visible colonies per lung was scored. A: Injection of OK-432 alone on specified days after tumor implantation. B: Injection of OK-432 on specified days after tumor implantation plus 0.15 Gy TBI on 20th day. Dotted lines indicate the lung colony number of the control mice. Bars indicate S.E. of 10 mice for each point. * $p < 0.05$.

投与したときに最も大きな相乗効果が観察された (Fig. 3).⁶⁾ 低線量全身照射と免疫活性化剤の間に相乗効果が認められたことから、低線量全身照射による抗腫瘍効果発現の機序が免疫を介したものである可能性が示唆された。

放射線は一般に発癌率を高めることはよく知られている。筆者らは低線量全身照射による抗腫瘍効果により発癌率が低下することがあるかどうかを、胸腺リンパ腫を高率に発症する AKR マウスを用いて検討した。⁷⁾ AKR マウスを 11 週齢から 40 週間に渡り、1 回 0.15 Gy、1 週間に 2 回全身照射すると胸腺リンパ腫の発症頻度が非照射群の約 60% まで低下した (Fig. 4(A)).⁷⁾ また、低線量全身照射により平均生存日数は、非照射群の 277 ± 7 日から 0.15

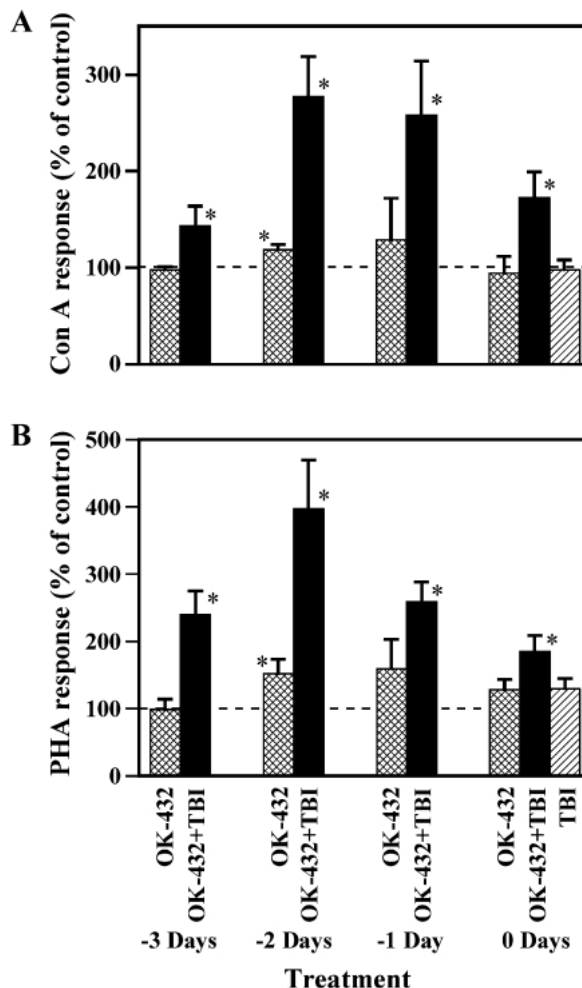


Fig. 3. Effect of 0.15 Gy TBI and/or OK-432 on Con A (A) and PHA (B) Responses

OK-432 was injected 3 days, 2 days, 1 day, or 4 hr before assay with or without 0.15 Gy TBI. TBI was carried out 4 hr before the assay. When OK-432 was injected 4 hr before the assay, TBI was carried out just after OK-432 injection. Bars indicate S.E. of 4 mice for each point. * $p < 0.05$.

Gy 全身照射群の 315 ± 16 日に延長した (Fig. 4(B—D)).⁷⁾ この寿命の延長は、胸腺リンパ腫の発症頻度が減少したためと考えられる。

2-2. 臨床における抗腫瘍効果 低線量全身照射は臨床において悪性リンパ腫に対する治療法として 1960 年代から報告されている。1966 年に Johnson らは、悪性リンパ腫に対する低線量全身照射の治療結果を報告している。⁸⁾ Johnson らの報告によれば、1 回線量としては 5—33 R を用いて 1 週間に 2—5 回、総線量 180—400 R を患者に照射している。当時血液系の腫瘍に対して 1 回 0.5—3.0 Gy の全身照射が行われていたが、副作用が大きかったため副作用を軽減する目的で 1 回線量を低下させ複数回照射する分割照射としたと記述されている。^{9,10)} 1

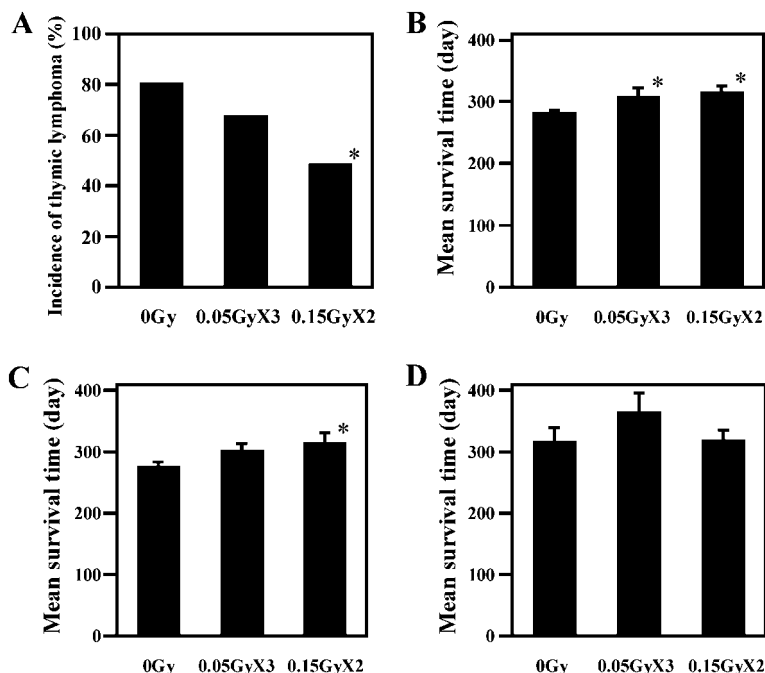


Fig. 4. Effects of Chronic, Fractionated Low-Dose TBI on the Incidence of Thymic Lymphoma in AKR/J Mice and on Mean Survival Time of AKR/J Mice

Mice were irradiated with 0.05 Gy three times a week or 0.15 Gy twice a week from 11 weeks of age for 40 weeks. A: Effects of TBI on the incidence of thymic lymphoma. B: Effects of TBI on mean survival times. C: Effects of TBI on mean survival times for the subgroups with lymphoma. D: Effects of TBI on mean survival times for non-lymphoma-bearing subgroups. The mean total absorbed dose was 5.12 Gy in mice irradiated with 0.05 Gy three times a week and 10.54 Gy in mice irradiated with 0.15 Gy twice a week. Bars indicate S.E. of 40–45 mice. * $p < 0.05$.

回線量 5—33 R の分割した全身照射を行った結果、1 回線量が 10—20 R で最も抗腫瘍効果が高かったことを報告している。^{9,10)} その後、1970—1980 年代にかけて低線量全身照射は慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukaemia: CLL) と非ホジキンリンパ腫の治療法として試みられた。¹¹⁻¹⁸⁾ それらの報告では、1 回線量は 0.10—0.15 Gy で、1 週間に 2—5 回照射し、総線量は 1.5—1.8 Gy である。低線量全身照射による治療成績は良好で、化学療法と比較して同等であると報告されている。¹⁹⁾ 坂本らは、非ホジキンリンパ腫の治療に関して、低線量半身照射 (体幹部照射) でも低線量全身照射時と同等な治療成績を上げることを報告している。^{20,21)}

2-3. 低線量全身照射の副作用 1 回 0.10—0.15 Gy, 1 週間に 2—3 回照射, 総線量 1.5 Gy の臨床的治療により吐気, 嘔吐, 下痢, 脱毛などの症状は認められない。¹⁶⁾ 最も重篤な副作用は血小板数の減少で、20—30% の患者で低線量全身照射による治療法を開始してから 2—6 週間後に血小板数が 30000—50000/mm³ 以下に低下したことが報告されている。¹⁶⁾ 白血球の減少は、治療中の最低値で 2500

/mm³ 程度までの減少で重篤なものではなかったが、総線量を 2.5—3.0 Gy に上昇させると白血球数減少を含む骨髄抑制のため治療の継続ができなかったことが報告されている。¹⁶⁾ 高井らは種々の末期癌患者に対して低線量の全身照射若しくは、体幹部照射を行いその結果を報告している。^{20,21)} それらによれば、半身照射を行った症例でも白血球数や血小板数の減少は認められたが、いずれの症例でも照射終了から 2—3 週間で白血球数 3000/mm³, 血小板数 10×10⁴/mm³ 以上に回復し、臨床上特に問題となることはなかったことを報告している。^{20,21)} ただし、全身照射を行った 1 例では治療期間終了後に顕著に白血球数と血小板数が減少し、治療終了後約 1 カ月間 1500/mm³ 前後の白血球減少症, 4×10⁴/mm³ 前後の血小板減少症が続いたこと、また、ほかの報告と同様に悪心、嘔吐等の消化器症状は全く認められなかったことを報告している。^{20,21)}

通常、1 回全身照射による造血機能に対する副作用としてはリンパ球減少を中心とした白血球減少症が最も顕著である。これに対し、10—15 回に分割された低線量全身照射による治療では、血小板減少

症が副作用として最も顕著である点が極めて特徴的である。また低線量全身照射を受けた一部の患者では血小板減少症が数ヶ月と長期間に渡り続く場合があることも注目すべきである。低線量全身照射の総線量は 1.5 Gy で、それを 5 週間で照射することから、放射線照射による単純な骨髄抑制では長期に渡る血小板減少症を説明することはできない。Chaffey らによれば、 $15000/\text{mm}^3$ 以下に血小板が減少した 3 症例に関して骨髄を調べた結果、2 例では骨髄へのリンパ腫細胞の浸潤が認められ、残る 1 例では骨髄は正常であったと報告している。¹²⁾ 低線量全身照射による血小板減少症の原因には骨髄抑制以外の機序が関係している可能性が考えられる。

放射線は癌を誘発するため、低線量全身照射の副作用として 2 次発癌が生じることが予想される。しかし、低線量全身照射を受けた非ホジキンリンパ腫の患者で 2 年以上生存した患者における 2 次発癌の調査では、低線量全身照射と化学療法の併用では白血病の増加が認められたが、低線量全身照射単独では有意な変化は認められていない。^{22,23)}

3. 低線量全身照射による抗腫瘍効果の作用機序

低線量全身照射による抗腫瘍効果の機序は明確には明らかになっていない。動物実験では腫瘍細胞のみに低線量放射線を照射しても抗腫瘍効果は認められないことから、放射線高感受性で放射線により低線量でアポトーシスを起こすリンパ系腫瘍を除き、固形癌に対する低線量全身照射の抗腫瘍効果発現には host の反応が重要と考えられる。^{3,4)} Host に対する低線量全身照射の影響で抗腫瘍効果発現に関与するものとして、免疫活性化が挙げられている。^{3,5,24-27)} 以下に述べるように、免疫活性化の原因としてはサプレッサー T 細胞の除去やサイトカインの産生亢進などが報告され、免疫活性化以外の抗腫瘍効果発現機序としては低線量放射線に対する hypersensitivity とリンパ系腫瘍でのアポトーシス誘導が考えられている。

3-1. サプレッサー T 細胞の除去 リンパ球のサブセット間には放射線感受性の違いがある。サプレッサー T 細胞がヘルパー T 細胞に比べて放射線高感受性であるという報告があり、Anderson らはそれが低線量全身照射による抗腫瘍効果発現の原因であると報告している。^{26,28,29)} リンパ球サブセット間の放射線感受性の違いに関しては、cytotoxic T

lymphocyte (Lyt-1,2⁺ lymphocyte) が放射線高感受性であることや、³⁰⁾ B リンパ球と T リンパ球の間にも放射線感受性の違いがあることも報告されている。³¹⁾

低線量全身照射を臨床的に用いた場合のリンパ球サブセットの変化については高井らが報告している。^{20,21)} それによれば、低線量全身照射や低線量体幹部照射によりヘルパー T 細胞分画、ヘルパーインデューサー T 細胞分画、サイトトキック T 細胞分画の比率の増加傾向とサプレッサーインデューサー T 細胞分画の比率の減少が誘導される。

3-2. 免疫反応の亢進 低線量全身照射による免疫反応亢進のうち主なものはマイトジェン応答に関するもので、低線量全身照射によりマウス/ラット脾細胞の Con A 反応、PHA 反応、IL-2 反応、同種混合リンパ球反応 (Mixed Lymphocyte Reaction) の亢進が報告されている。^{3,32)} このほか、マクロファージの活性化、³³⁻³⁵⁾ 造血系細胞の刺激、³⁶⁾ 腫瘍局所へのリンパ球系細胞を中心とした免疫担当細胞浸潤⁵⁾ などが報告されている。

これらの免疫反応亢進の機序としては、低線量放射線照射による Interleukin 1 (IL-1)、IL-2、interferon γ の産生・放出の亢進、^{37,38)} T 細胞表面における IL-2 受容体の発現増加³⁹⁾ など、サイトカインに関連した報告が多い。転写レベルでは、低線量放射線による interferon γ 、TNF α 、IL-6 の転写亢進が報告されている (Fig. 5(A)).^{40,41)}

全身照射により誘導される抗腫瘍効果が 0.05—0.25 Gy 程度の限られた低線量域にのみ認められるのと同様に、免疫活性化が誘導される線量域は限られていて、抗腫瘍効果発現と免疫活性化はほぼ同じ線量域でのみ認められる。マウス/ラット脾細胞の Con A 反応は 0.02—0.05 Gy で観察され 0.2—0.25 Gy では逆に阻害される。^{32,38)} ただし、サイトカインの転写に関してはかならずしも低線量域に限られることはなく、マウス腹腔マクロファージにおける IL-6 の転写は照射により 0.1 Gy から 10 Gy まで亢進する (Fig. 5(B)).⁴¹⁾

3-3. アポトーシスの誘導 リンパ球系細胞は比較的低い線量の放射線によりアポトーシスを起こす。種々の系統のマウスで 0.05—0.5 Gy の全身照射により胸腺と脾臓の細胞でアポトーシスが起こることが報告されている。⁴²⁾ 慢性リンパ性白血病や非

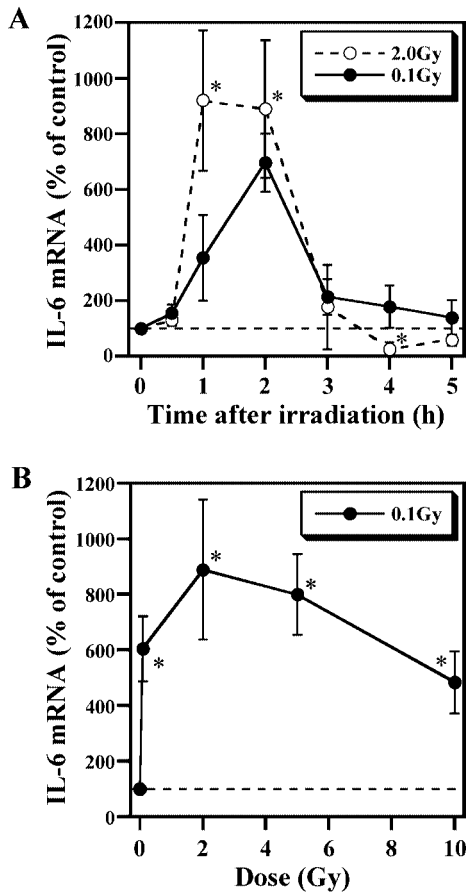


Fig. 5. Effects of Ionizing Radiation of IL-6 Expression in Macrophages

Peritoneal macrophages were collected from WHT/Ht mice. Macrophages were collected by peritoneal lavage with 5 ml of phosphate-buffered saline (PBS) and washed with PBS three times. Then, macrophages were resuspended in RPMI-1640 medium and cultured in a CO₂ incubator at 37°C. Two hours later, culture dishes were washed with PBS three times to eliminate all cells except macrophages. After 16 hr incubation, cells were used for irradiation. A: Macrophages were irradiated with 0.1 or 2.0 Gy and then incubated in a CO₂ incubator for 0.5–5.0 hr. B: Macrophages were irradiated with 0.1, 0.5, 2.0, 5.0 or 10.0 Gy and then incubated in a CO₂ incubator for 2 hr. After incubation, total RNA was prepared from them and reverse-transcribed. IL-6 mRNA was measured by competitive PCR and normalized to the quantity of GAPDH mRNA measure by the same method. Bars indicate S.D. of the results from three independent preparations of macrophages. **p*<0.05.

ホジキンリンパ腫の細胞では低線量放射線照射によりアポトーシスを起こすと考えられるので、これらの疾患に対する低線量全身照射による治療では、放射線が直接腫瘍細胞に作用しアポトーシスを介した細胞死を誘導して、それが抗腫瘍効果に寄与している部分もあると考えられる。

3-4. 低線量放射線に対する Hypersensitivity

多くの細胞では 0.5 Gy 以下の低線量放射線に対して hypersensitivity を示し、細胞生存率曲線を直線・二次式モデルにフィットさせたときに 0.5 Gy

以下でこのモデルから逸脱する。⁴³⁾ 低線量放射線に対する hypersensitivity の機序としては、p53 依存性のアポトーシスによるという報告や、DNA 二重鎖切断の修復酵素の 1 つ DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) の活性低下によるという報告などがある。^{43,44)} 慢性白血病や非ホジキンリンパ腫の細胞が低線量放射線に対して hypersensitivity を示せば、低線量全身照射による抗腫瘍効果の機序に何らかの寄与がある可能性がある。

4. 低線量全身照射の臨床応用の可能性

低線量全身照射は慢性リンパ性白血病や非ホジキンリンパ腫の治療に臨床的に用いられ、化学療法とほぼ同等な治療効果を示す。低線量全身照射による癌転移抑制効果や放射線増感効果といった動物実験での結果から、これらのリンパ系腫瘍の治療以外の新しい適応が考えられる。

4-1. 放射線局所照射増感効果

マウスの実験では、腫瘍局所に対する放射線治療の 12 時間前に 0.1 Gy 全身照射を行うと、腫瘍局所に対する放射線の効果が増感されることが報告されている。³⁾ このことから、ヒトの腫瘍においても局所照射に低線量全身照射を併用することにより局所効果が増強される可能性がある。マウスの実験では、低免疫原性の固形腫瘍に対して放射線増感効果が認められたことから、臨床においてもリンパ系以外の固形腫瘍に対して増感効果が得られる可能性が考えられる。マウスの実験では、局所照射の線量が 6 Gy 以上のときに放射線増感効果が認められ、それ以下の線量では認められなかったことから、臨床的に放射線増感効果を期待するためには大線量が必要な可能性が高い。また、臨床的癌治療の場合には通常 20–35 回に分割照射されるため、すべての照射時の前に低線量全身照射を行うことは副作用の点から不可能である。これらのことから、腫瘍局所効果増強のためには、1 回線量が大きくしかも分割回数が少ないような放射線治療に併用することが適切である。すなわち、radiosurgery や術中照射が低線量全身照射による放射線増感の最もよい適応であると考えられる。

4-2. 癌転移抑制効果

マウスの実験では、1 回の低線量全身照射による癌転移抑制効果の持続時間は 12–24 時間程度である。⁴⁾ また、骨髄抑制等の副作用の点から、低線量全身照射を行える回数は限られたものとなる。そのような点から考えると、手

術や biopsy の直前に低線量全身照射を行い、手術や biopsy による癌転移を抑制することが最も有効な適応と考えられる。

その他の癌転移抑制を目的とした治療法としては、1—4 週間に 1 回程度低線量全身照射を行うというプロトコールも考えられる。癌転移抑制効果だけでなく腫瘍局所に対する効果も期待できる半面、経過が長い場合には副作用や 2 次発癌の問題が生じる可能性が考えられる。

4.3. 1 回 0.1—0.15 Gy, 1 週間に 2—3 回, 総線量 1.5 Gy 前後の治療 慢性リンパ性白血病と非ホジキンリンパ腫に対する治療としては化学療法とほぼ同等の治療成績を上げていることから、治療法の選択肢の 1 つであろう。また、化学療法との併用や免疫療法との併用により相乗効果も期待される。

リンパ性白血病や非ホジキンリンパ腫は免疫不全患者に好発し、免疫不全の改善に伴い自然消退することがあるから、免疫原性が高いことが考えられる。^{45,46)} さらに、リンパ球はアポトーシスを起こし易いため、これらの疾患では低線量全身照射による治療が奏功するものと考えられる。これに対し、動物実験の結果では、低線量全身照射は固形癌の転移や移植時の生着率は抑制するが局所制御に関しては単独での治療効果は認められない。このため、臨床的にも固形癌原発巣に対しては単独での治療効果の可能性は低いと考えられる。^{4,6)}

5. 結 語

低線量全身照射による抗腫瘍効果は、様々な系統のマウスと種々の腫瘍に対して認められている。また臨床的には慢性リンパ性白血病や非ホジキンリンパ腫の治療法として有効性が認められている。しかし、抗腫瘍効果発現の機序やその原因の 1 つと考えられる免疫活性化の機序に関しては不明な点が多い。臨床適応の点でも、これまでは慢性リンパ性白血病の治療や非ホジキンリンパ腫の治療に限られていたが、癌転移抑制や腫瘍局所への放射線治療との併用など、今後発展が期待される領域がある。また、マウスも用いた実験では免疫賦活剤との相乗効果が認められたことから、免疫賦活剤との併用や化学療法との併用により有効な治療法となる可能性がある。

REFERENCES

- 1) Murphy J. M., Morton J. J., *J. Exp. Med.*, **22**, 800–802 (1915).
- 2) Anderson R. E., Tokuda S., Williams W. L., Arner N. L., *Am. J. Pathol.*, **108**, 24–38 (1982).
- 3) Miyamoto M., Sakamoto K., *Jpn. J. Cancer Clin.*, **33**, 1211–1220 (1987).
- 4) Hosoi Y., Sakamoto K., *Radiother. Oncol.*, **26**, 177–179 (1993).
- 5) Hashimoto S., *Nippon Acta Radiologica*, **57**, 418–424 (1997).
- 6) Hosoi Y., Ishii K., Yamada S., Ono T., Sakamoto K., *Radiat. Oncol. Investig.*, **5**, 283–288 (1997).
- 7) Ishii K., Hosoi Y., Yamada S., Ono T., Sakamoto K., *Radiat. Res.*, **146**, 582–585 (1996).
- 8) Johnson R. E., Foley H. T., Swain R. W., O’Conor G. T., *Cancer*, **20**, 482–485 (1966).
- 9) Jacobs M. L., Marasso F. J., *Radiology*, **84**, 452–456 (1964).
- 10) Holder D. L., *Radiology*, **84**, 83–86 (1964).
- 11) Johnson R. E., *Cancer*, **35**, 242–246 (1975).
- 12) Chaffey J. T., Rosenthal D. S., Pinkus G., Hellman S., *Br. J. Cancer*, **31** suppl. II, 441–449 (1975).
- 13) Chaffey J. T., Rosenthal D. S., Moloney W. C., Hellman S., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **1**, 399–405 (1976).
- 14) Chaffey J. T., Hellman S., Rosenthal D. S., Moloney W. C., *Cancer Treat. Res.*, **61**, 1149–1152 (1977).
- 15) Choi N. C., Timothy A. R., Kaufman S. D., Carey R. W., Aisenberg A. C., *Cancer*, **43**, 1636–1642 (1979).
- 16) Thar T. L., Million R. R., Noyes W. D., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **5**, 171–176 (1978).
- 17) Carabell S. C., Chaffey J. T., Rosenthal D. S., Moloney W. C., Hellman S., *Cancer*, **43**, 994–1000 (1979).
- 18) Lybeert M. L. M., Meerwaldt J. H., Deneve W., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **13**, 1167–1172 (1987).
- 19) Safwat A., *Radiother. Oncol.*, **56**, 1–8 (2000).
- 20) Takai Y., Ogawa Y., Yamada S., Sakamoto K., *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.*, **24**, 1288–1295

- (1989).
- 21) Takai Y., Ogawa Y., Nemoto K., Yamada S., Sakamoto K., *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, **3**, 9–18 (1991).
 - 22) Koletsky A. J., Bertino J. R., Farber L. R., Prosnits L. R., Kapp D. S., Fischer D., Portlock C. S., *J. Clin. Oncol.*, **4**, 311–317 (1986).
 - 23) Travis L. B., Weeks J., Curtis R. E., Chaffey J. T., Stovall M., Banks P. M., Boice Jr. J. D., *J. Clin. Oncol.*, **14**, 565–571 (1996).
 - 24) Sakamoto K., Takai Y., Nemoto K., Ogawa Y., Yamada S., Myojin M., Watabe N., *IN-NEVISION*, **5 · 8**, 23–25 (1990).
 - 25) Anderson R. E., Warner N. L., *Adv. Immunol.*, **24**, 215–335 (1976).
 - 26) Anderson R. E., Lefkovits I., *Am. J. Pathol.*, **97**, 456–472 (1979).
 - 27) Sakamoto K., Myojin M., Hosoi Y., Ogawa Y., Nemoto K., Takai Y., Kakuto Y., Yamada Y., Watabe N., *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, **9**, 161–175 (1997).
 - 28) Anderson R. E., Tokuda S., Williams W. L., Spellman C. W., *Br. J. Cancer*, **54**, 505–509 (1986).
 - 29) Stewart C. C., Stevenson A. P., Habbersett R. C., *Int. J. Radiat. Biol.*, **53**, 77–87 (1988).
 - 30) Spellman C., Anderson R. E., *J. Exp. Med.*, **155**, 1858–1863 (1982).
 - 31) Fourquet A., Teillaud J. L., Lando D., Fridman W. H., *Radiother. Oncol.*, **26**, 219–225 (1993).
 - 32) Ishii K., Yamaoka K., Hosoi Y., Ono T., Sakamoto K., *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, **27**, 17–23 (1995).
 - 33) Ibuki Y., Goto R., *J. Radiat. Res.*, **35**, 83–91 (1994).
 - 34) Ibuki Y., Goto R., *J. Radiat. Res.*, **36**, 209–220 (1995).
 - 35) Ibuki Y., Goto R., *J. Radiat. Res.*, **40**, 253–262 (1999).
 - 36) James S., Makinodan T., *Int. J. Radiat. Biol.*, **53**, 137–152 (1988).
 - 37) Ishii K., Hosoi Y., Ono T., Sakamoto K., *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, **28**, 7–14 (1996).
 - 38) Shen R. N., Lu L., Feng G. S., Miller J., Taylor M. W., Boxmeyer H. E., *Lymphokine Cytokine Res.*, **10**, 105–109 (1991).
 - 39) Liu S. Z., SuXu Zhang Y. C., Zhao Y., *Chin. Med. J.*, **107**, 431–436 (1994).
 - 40) Hashimoto S., Shirato H., Hosokawa M., Nishioka T., Kuramitsu Y., Matsushita K., Kobayashi M., Miyasaka K., *Radiat. Res.*, **151**, 717–724 (1999).
 - 41) Hosoi Y., Miyachi H., Matsumoto Y., Enomoto A., Nakagawa K., Suzuki N., Ono T., *Int. J. Cancer*, **96**, 270–276 (2001).
 - 42) Nomura T., Kinuta M., Hongyo T., Nakajima H., Hatanaka T., *J. Radiat. Res.*, **33** Suppl, 109–123 (1992).
 - 43) Enns L., Bogen K. T., Wizniak J., Murtha A. D., Weinfeld M., *Mol. Cancer Res.*, **2**, 557–566 (2004).
 - 44) Vaganary–Juery S., Muller C., Marangoni E., Abdulakarim B., Deutsch E., Lambin P., Cal-sou P., Eshwege F., Salles B., Joiner M., Bourhis J., *Br. J. Cancer*, **84**, 514–518 (2000).
 - 45) Spector B. D., Perry III G. S., Kerskey J. H., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **11**, 12–29 (1978).
 - 46) Penn I., *N. Engl. J. Med.*, **162**, 603–610 (1986).