

S15 ガンの放射線治療と高気圧酸素 —過去, 現在と未来—

合志清隆

産業医大高気圧治療部・脳外科

放射線治療は主なガン治療の一つであるが、その重要性はさらに増してきている。この治療に抵抗性を示す大きな要因が低酸素腫瘍の存在であることはよく知られている (Gray, 1953)。このことは逆に、増感作用として酸素が最も効果的であることを示している。したがって、低酸素腫瘍細胞の酸素化の手段として高気圧酸素 (HBO) 治療が試みられ、すでに1955年には併用治療の結果が報告されている。その後も一部の腫瘍では併用治療による良好な治療結果が報告されてきた (Jain, 2004)。しかし、従来の併用法はHBO治療装置内への放射線照射であり、煩雑であると同時に副作用も増強された。これらに加えて放射線増感剤の開発も相まって、HBO治療への興味は薄れつつあった。そういったなかでHBO治療終了後に放射線照射を行う併用法が悪性脳腫瘍を対象として行われてきた。これはHBO暴露に伴う組織の酸素分圧は緩やかに変化することから (Wells, 1977)、腫瘍組織の酸素分圧はHBO治療後も高く保持されると仮定した新たな併用法である。悪性脳腫瘍で良好な治療結果が報告され (Kohshi, 1999)、さらに頭頸部ガンでも同様の効果が示されつつある (Ikemura, 2005)。しかし、この併用法での問題は、腫瘍組織内の高い酸素分圧の保持期間にある。

悪性脳腫瘍の患者でHBO暴露終了から30~35分間は有意に高い酸素分圧であることが示され (Beppu, 2002)、腫瘍モデルでも同じ期間での増感作用が確認されている (Kunugita, 2001)。臨床例では減圧終了後15分以内の照射が推奨されているが、この方法は多くの施設で可能であると思われる。現在、この併用法は一部の悪性腫瘍を対象として二重盲検試験が行なわれている。有効性が確認されれば、HBO治療がガン放射線治療に不可欠となり、新たな高気圧医学の時代を迎えることになる。

S16 腫瘍細胞の放射線誘発細胞死に対する酸素の効果 — HBOの増感効果メカニズムについての考察—

四ノ宮成祥

防衛医大 免疫・微生物学

【目的】放射線は腫瘍に対する有用な治療手段であるが、どの細胞にも同じ効果があるわけではない。特に、組織中の酸素張力はフリーラジカル産生量に影響し、放射線治療の成否を決める重要な要因となっている。そこで我々は、腫瘍組織の酸素化の状態が放射線誘発細胞死の感受性に及ぼす効果について検討した。

【方法と結果】U937細胞を密閉チャンバーに入れ、空気を窒素で置換することにより厳密な低酸素状態とし、放射線感受性効果を検討した。通常酸素下環境では照射量依存性にDNA断片化が増加したが、低酸素下ではDNA断片化は強く抑制された。ニトロイミダゾール系放射線増感剤 (ラジカル供与剤) を用いると、低酸素下でもDNA断片化は増加し、放射線誘発細胞死が促進することがわかった。BrdUでS期細胞を標識しフローサイトメトリーで測定したところ、DNA断片化はS期細胞を中心に起きていた。免疫染色による形態観察でも、S期が主な細胞死分画であることが示された。また、TUNEL法による追跡でも、S期細胞のDNAが断片化を起こしてsub-G1分画を形成していることが明らかとなった。さらに、細胞周期を同調して放射線照射を行ったところ、増感効果による細胞死の増強はS~G2/M期にみられた。Microarrayによる解析では、放射線照射後にglutathione S transferenceの発現増強がみられ、細胞死抑制に働くbcl-2や染色体分配に関連する遺伝子の発現低下がみられた。

【考察】低酸素下での増感剤による放射線誘発細胞死の増強効果は、主としてS期分画に働くことが示唆された。HBOは増感剤と並んで低酸素腫瘍組織を酸素化する有用な方法であり、その効果メカニズムも共通点が多いと考えられる。

本演題では、HBOによるアポトーシス増強についての文献的考察も交え、そのメカニズムと有用性について論じたい。