演題名　放射線で誘導される細胞死と老化の免疫細胞腫依存性の検討

演者氏名　川口将
所属先　大阪大学大学院　医学系研究科保健学専攻　放射線治療生物学研究室

川口将[1]、勝木翔平[1]、奥内絢香[1]、丁源健[2]、津田朱琳[1]、村上智哉[2]、奥村虹太[1]、吉満萌[1]、立川章太郎[2]、皆巳和賢[2]、玉利慶介[2]、小川和彦[2]、高橋豊[1]

1:大阪大学大学院　医学系研究科　保健学専攻　放射線治療生物学研究室
2:大阪大学大学院　医学系研究科　医学専攻　放射線治療学教室

・抄録本文

【背景】

放射線治療は腫瘍細胞に DNA 損傷を誘導して殺傷するだけでなく、腫瘍抗原の放出や免疫応答の誘導を介して抗腫瘍免疫を増強させることが知られている。一方、リンパ球などの免疫細胞は放射線に対し感受性が高く、リンパ球減少症は放射線治療の局所制御率や生存率にも影響することが報告されている。そのため、放射線による免疫細胞への影響を細胞サブタイプごとに理解し、リンパ球減少症を含む免疫細胞への影響に対する適切な対策を検討することが重要である。さらに、放射線によって誘導された免疫細胞の老化が、その機能低下や免疫チェックポイント阻害剤の治療効果に影響する可能性も報告されている。しかし、免疫細胞サブタイプごとの放射線感受性および老化誘導の差異については十分に明らかとなっていない。そこで本研究では、in vivo における免疫細胞サブタイプ別の生残および老化様表現型を評価した。

【方法】

C57BL/6 マウスに 4 Gy の γ 線全身照射を行い、照射 4 週間後に脾臓、骨髄、リンパ節および心血を採取した。フローサイトメトリにより、非制御性 $CD4^+$T 細胞($CD4^+CD25^-$)、制御性 T 細胞が優位な $CD4^+$T 細胞($CD4^+CD25^+$)、非活性化 $CD8^+$T 細胞($CD8^+CD69^-$)、活性化 $CD8^+$T 細胞($CD8^+CD69^+$)、単球、B 細胞の各サブタイプについて、7-AAD を指標として生残細胞数を評価した。また、老化様表現型を $CD27^-CD28^-$として評価した。

【結果】

放射線照射により、脾臓では $CD4^+CD25^+$細胞数が有意に減少し、$CD8^+CD69^-$細胞は減少傾向を示した。骨髄では $CD4^+CD25^-$および $CD8^+CD69^-$細胞数が有意に減少した。心血では $CD8^+CD69^+$細胞および単球を除く各サブタイプで細胞数の有意な減少が認められた。老化様表現型については、脾臓の $CD8^+CD69^-$細胞およびリンパ節の $CD4^+CD25^-$細胞で $CD27^-CD28^-$細胞の割合が有意に増加した一方、その他のサブタイプでは明らかな変化を認めなかった。

【結論】

4 Gy γ 線全身照射は免疫細胞を一様に傷害するのではなく、細胞サブタイプおよび組織により異なる生残性と老化様変化を誘導することが示された。特に、$CD8^+CD69^-$細胞や $CD4^+CD25^-$細胞では、照射後の生残細胞に老化様表現型の増加が認められた。これらの結果は、放射線治療後の免疫細胞への影響を評価する際には、細胞サブタイプごとの老化様変化を評価することの重要性を示唆している。