演題名　疑似抗原を導入したマウス悪性黒色腫細胞に対する炭素線照射後の抗原放出の経時変化の検討

演者氏名　吉満　萌
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

吉満 萌[1)]，勝木 翔平[1)]，武島嗣英[2)]，奥内 絢香[1)]，津田 朱琳[1)]，皆巳 和賢[1)]，小川 和彦[3)]，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）　量子科学技術研究開発機構 QST 病院 重粒子線治療研究部
３）　大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 放射線治療学

【背景】
炭素線は光子線に比べ高い細胞傷害性を有するなど優れた生物学的効果を有している。私たちは、炭素線と免疫チェックポイント阻害との併用により、免疫介在性の局所効果増強及び遠隔部位の縮退が誘導されることを報告してきた。抗腫瘍免疫が活性化する第一段階として腫瘍抗原の放出が重要であるものの、炭素線照射後の腫瘍抗原の定量的・経時的な放出量の変化については十分に検討されていない。そこで、本研究では、1 回大線量及び抗腫瘍免疫を活性化すると報告されている寡分割照射後の腫瘍細胞からの抗原放出について経時的に検討することを目的とした。
【方法】
擬似抗原として OVA（卵白アルブミン）を遺伝子導入したマウス悪性黒色腫細胞株（B16F10-OVA）を用いて、生物学的に同等の線量となる 8 Gy x1 回又は 4 Gyx3 回の炭素線照射を行い、照射後の培養液を 24 時間ごとに 120 時間後まで回収し、培養液中への OVA 放出量を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay（ELISA）で評価した。さらに、B16F10-OVA およびマウス胸腺リンパ腫細胞株（EG7-OVA）を用いて、放射線照射後の MHC クラス I 分子に提示される OVA ペプチド断片の量の経時変化を Flow cytometry で評価した。
【結果】
炭素線照射後の OVA 放出量は、8 Gy x1 回照射では照射後 24-48 h に上昇し、持続した。一方、4 Gy x3 回照射では照射直後から 120 時間後まで OVA の放出が持続した。特に照射後 0-24 h において、4 Gy x3 回照射後の OVA 放出量は、8 Gy x1 回照射後の OVA 放出量の約 3 倍($p<0.05$)であった。また、炭素線照射後の MHC クラス I 分子に提示される OVA ペプチド断片量は、8 Gy x1 回照射および 4 Gy x3 回照射で、非照射に対して全てのタイムポイントで有意に増加した。8 Gy x1 回照射では、照射直後から 72 h まで時間依存的に増加したが、4 Gy x3 回照射では、照射直後から 72 h まで持続した。
【結論】
炭素線照射では、1 回大線量照射及びそれと生物学的に等価な寡分割照射のいずれにおいても抗原の放出が認められ、特に寡分割照射では照射直後から 120 時間後まで持続的な OVA 放出がみられた。また、炭素線照射後には MHC クラス I 分子に提示される OVA ペプチド断片量が増加し、少なくとも 72 時間後まで維持された。これらの結果から、炭素線照射は腫瘍抗原の持続的な放出および抗原提示を介して、照射後の抗腫瘍免疫応答を継続的に刺激する可能性が示唆された。