

合併放射線治療及免疫療法（電基因法加腫瘤內注射樹突細胞）治療效果之動物實驗初報

張志嘉¹ 王愈善^{1,2} 柯卉玲¹ 曾玉華¹ 季匡華^{1,2}

財團法人新光吳火獅紀念醫院 腫瘤治療科¹
國立陽明大學 生物醫學影像暨放射科學系²

目的：有研究指出，腫瘤內注射樹突細胞（dendritic cell）可以引發全身免疫反應，然而腫瘤內的樹突細胞也會因為不容易存活而影響到免疫反應的效果。因此本實驗假設給予第二介白質素（IL-2）及顆粒球巨噬細胞群落刺激因子（GM-CSF）能夠幫助樹突細胞的分化成熟因而增加免疫治療的效果。

材料與方法：我們設計一個能有利於免疫微環境（microenvironment）的方法：在腫瘤處先藉由電衝法（electroporation）將第二介白質素及顆粒球巨噬細胞群落刺激因子的基因帶入腫瘤細胞內，然後再把樹突細胞注入腫瘤內。經由電基因轉殖（EGT）後而壞死的腫瘤細胞會釋出腫瘤抗原給樹突細胞而引發毒殺T細胞（cytotoxic T cells）及活化自然殺手細胞（NK cells）。在本實驗中，我們使用的腫瘤細胞為老鼠腸腺癌細胞（PSA/CT-26細胞）。

結果：我們發現，經過反覆四次的雙基因電基因轉殖（EGT IL-2/GM-CSF）後，再將樹突細胞注射入腫瘤內能明顯抑制腫瘤生長和引發全身性的免疫反應。這種免疫治療的策略能引起大量的T細胞腫瘤內浸潤，更重要的是，免疫治療後的腫瘤顯然由於微環境的改變，將大幅提高腫瘤的放射線敏感度，且經過結合免疫治療與放療的老鼠能引發全身性的免疫反應，防止對側腫瘤接種的成長。

結論：經由本實驗我們發現：合併免疫療法加放射線治療除了能達到更好的腫瘤控制之外也能引發全身性免疫反應而達到預防腫瘤復發的效果。而本研究應該繼續進行免疫機轉的進一步研究。
[放射治療與腫瘤學2008; 15(1): 45-51]

關鍵詞：樹突細胞、電衝法、免疫療法、放射線治療

前言

在T細胞及自然殺手細胞的免疫反應中，樹突細胞扮演著最重要的抗原表現細胞角色 [2,12]，而有些研究也認為樹突細胞能當作免疫反應的輔助細胞 [3,15]。在最近有些臨床試驗則藉由樹突細胞加上腫瘤蛋白（tumor peptides）及腫瘤碎片（tumor lysates）來提升免疫的反應 [10,16]。也有部分研究指出，在腫瘤接受放療、化療、光動力療法、或其他治療後，再把未成熟的樹突細胞注入腫瘤，會使樹突細胞獲得腫瘤抗原而加速功能上的成熟 [5,9,18]。在近來某個針對肝癌的研究中，發現當合併放療及肝腫瘤內注射樹突細胞後，能出現對胎兒蛋白（AFP）呈現專一性的T細胞 [5]。

電衝法是在短時間內給予高強度的電流脈衝，使基因被帶入細胞當中。我們過去曾提出藉由電衝法將第二介白質素（IL-2）及顆粒球巨噬細胞群落刺激因子（GM-CSF）的基因帶入腫瘤細胞內，而達到抑制腫瘤生長及引發免疫反應的功能 [6]。藉由高電壓可將基因直接帶入腫瘤細胞內，腫瘤細胞也會死亡，而在腫瘤內也能達到局部發炎反應的效果 [14]。

死亡的腫瘤細胞所釋放出的抗原，再加上經電基因轉殖後的腫瘤細胞所釋放出的細胞激素（cytokine），能活化腫瘤內的樹突細胞而引發全身性的免疫反應。我們假設使用雙基因電基因轉殖後再給予腫瘤內注射樹突細胞能對於免疫反應及放射線治療達到協同加強的作用。在本實驗中，我們發現雙基因電基因轉殖後注