



Title	ミエローム細胞の生体内増殖に関する研究
Author(s)	妹尾, 八郎
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30636
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ・ (本 籍)	せの 妹	お 尾	はち 八	ろう 郎
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	2 4 9 6	号	
学位授与の日付	昭 和 47 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	医 学 研 究 科 生 理 系 学位規則第5条第1項該当			
学 位 論 文 題 目	ミエローム細胞の生体内増殖に関する研究			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授	北 川 正 保		
	(副査) 教 授	山 村 雄 一	教 授	坂 本 幸 哉

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

腫瘍の生体内増殖に影響を与える因子を研究するため、モデル腫瘍として C_3H/He 系マウスに自然発生したミエローム (X5563) を選び、その産生する免疫性グロブリン X5563 γG_{2a} の抗原特異性を利用して、このグロブリンの血清中濃度を immunoassay で定量する事により、諸種条件下における生体内増殖を追跡した。

癌細胞を静脈内移植後、種々の臓器内における増殖態度を調べ、さらに、この増殖に影響を与える因子として、加齢、X線照射、および、コルチゾン投与の効果を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

- (1) 精製した X5563 γG_{2a} の Fab 分画で家兔を免疫し得られた抗血清を正常 C_3H/He 系マウス血清で吸収する事により、X5563 γG_{2a} に対する特異抗血清を得た。この抗血清を含む 1.5% 寒天中で radial immunodiffusion を行ない、X5563 γG_{2a} を定量した。最小限 $25 \mu g/ml$ の定量が可能であった。
- (2) X5563 細胞を C_3H/He 系マウス背部皮下に移植した後、その増殖を経時的に腫瘍の直径で測定した値と、血清中の X5563 γG_{2a} の濃度で測定した値は、ほぼ平行関係を示す事から血清中の X5563 γG_{2a} を定量する事により、腫瘍増殖の追跡が可能であると判定した。
- (3) 静脈内に移植された X5563 細胞の宿主における分布状態と、増殖態度について検討した。

5×10^6 個の X5563 細胞を ^{51}Cr でラベルして静脈内移植し、1.5hr 後の宿主内における分布状態をみると移入細胞のうち、それぞれ 30% が肺臓と肝臓に、それぞれ 2~3% が脾臓と腎臓に局在していた。また、 5×10^5 個の X5563 細胞を静脈内移植後 6 日、11 日、15 日目に各組織の重量変化を追跡すると、脾臓、肝臓では著明な重量増加が認められたが、肺臓、腎臓、心臓では変動を認めなかった。この増加は組織内における腫瘍の増殖に起因するものである。

組織切片標本の観察では、全身に腫瘍の転移像が認められたが、脾臓、肝臓での増殖像が特に顕著であった。

又、脾臓と肝臓内に直接腫瘍を移植すると、脾臓は肝臓に比べX 5563細胞の増殖しやすい組織である事が明らかになった。

以上の実験事実から静脈内移植後、宿主に分布した腫瘍は各々の組織で同じように増殖するのではなく、組織により腫瘍の増殖環境に違いがあり、特に脾臓は定着する量は少いにも拘らず、X5563細胞の増殖しやすい場である事が判明した。

(4) 次に種々の宿主条件下において、腫瘍の増殖、転移状態を観察した。

生後1.3ヶ月、4ヶ月、及び、7ヶ月のC₃H/He系マウス（♀）に 5×10^5 個のX 5563細胞を静脈内移植すると、生後4ヶ月と7ヶ月のマウスは、生後1.3ヶ月のマウスに比べ有意の差で腫瘍の増殖が早く、加齢による腫瘍増殖の差異が認められた。

X 5563細胞 5×10^5 個の静脈内移植直前に、450R及び、900RのX線全身照射を受けた宿主では、非照射群に比べ腫瘍の増殖促進効果が観察された。しかし、照射線量による差異は認められなかった。

又、 5×10^5 個のX 5563細胞を静脈内移植すると同時に、酢酸コルチゾン2.5mg、5mg及び10mgを各々背部皮下に投与された宿主において、投与量増加に比例して、腫瘍の増殖が促進された。このステロイド処置効果は、腫瘍を静脈内及び腹腔内に移植した時は、腫瘍の増殖を促進するが腫瘍を皮下に移植し、同一局所又は腹腔にステロイドを投与した場合は逆に、腫瘍増殖の抑制を示した。

これらの実験事実から、宿主には腫瘍増殖に対して免疫抗性の存在が示唆され、その低下は腫瘍の増殖を容易ならしめると考えられる。コルチゾンは、免疫抑制作用を有する事が知られているが、一方腫瘍細胞に対する直接作用としては、細胞障害作用も認められている。腫瘍の静脈内移植、腹腔内移植におけるコルチゾン処置による腫瘍増殖促進効果は、X 5563細胞に対する直接的な細胞障害作用の影響よりも、宿主の免疫抵抗性の低下による間接的増殖促進作用の影響の方がより顕著になった為と推定される。

一方、皮下移植腫瘍に対してコルチゾンが、増殖抑制効果を示した事実は、皮下移植では、静脈内、腹腔内に移植された場合に比べ、宿主の免疫学的抵抗性が誘発され難く、したがってコルチゾンの免疫抑制作用の影響よりも、腫瘍に対する直接細胞障害作用の影響がより顕著に発現したのではないかと推定している。

(5) ^{51}Cr でラベルした 5×10^6 個の腫瘍細胞を静脈内移植すると同時に、背部皮下にコルチゾン10mgを投与した宿主では、対照群に比べ、 ^{51}Cr でラベルした腫瘍の生体内分布（移植後1.5hr後）に差異は認められなかった。

組織切片像及び、組織の重量変化から、コルチゾン処置した宿主においては、特に脾臓において無処置群に比べ、遥かに著明な腫瘍の局所的増殖が認められた。

このことから、コルチゾンは癌細胞の血流中から組織への定着過程より、定着局所における癌細胞の増殖過程に促進的効果を及ぼすものと考えられる。

〔総 括〕

- (1) 腫瘍細胞としてミエローム X 5563細胞を用いると、その産生する特異蛋白質 X 5563 γ G_{2a} の血清中濃度を定量する事により、腫瘍の増殖過程を定量的、客観的に測定出来た。
- (2) X 5563細胞は、種々の組織内における増殖態度に違いが認められ、脾臓において特に増殖が著明であった。
- (3) 宿主免疫機能が低下したと考えられる条件で、静脈内移植した X 5563細胞の増殖は促進された。
- (4) 静脈内移植と同時に宿主皮下に投与されたコルチゾンは、X 5563細胞の増殖を促進し、特に、脾臓における増殖を促進した。又、コルチゾンは、腹腔内移植された X 5563細胞の増殖も促進した。しかし一方、皮下移植と同時に、同一局所又は、腹腔内にコルチゾンを投与すると X 5563細胞の増殖は抑制された。

論 文 の 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はマウスに自然発生したミエロームの同系移植系を用い、その腫瘍細胞の産生するミエローム蛋白質の特異的抗原構造を利用して、血清中のミエローム蛋白質のみを定量する方法を開発し、その定量法を利用してミエローム細胞を移植されたマウスの血中ミエローム蛋白質のレベルから、生体内における増殖を定量的に表現する方法を確立した後、腫瘍増殖に及ぼす内外諸因子の影響を詳細に検討したものである。

制癌剤の効果判定、転移腫瘍細胞の動態等を検討する上に 1 つの実験的モデルを提拱したのとして、また宿主自身の免疫力の重要性を強調する実験的根拠を示したのとして高く評価される研究である。