



Title	癌の免疫・化学併用療法に関する基礎的研究
Author(s)	竹政, 順三郎
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/30841">https://hdl.handle.net/11094/30841</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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)	竹 政 順 三 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 2703 号
学位授与の日付	昭和48年1月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<b>癌の免疫・化学併用療法に関する基礎的研究</b>
学位審査委員	(主査) 教授 陣内傳之助
	(副査) 教授 坂本 幸哉      教授 北川 正保

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

現在癌の治療法としては外科的切除、化学療法、放射線療法が行なわれているが、癌の進展度によってはその治療効果はなお十分とはいいがたい。他方、動物腫瘍においては近年腫瘍免疫の存在が認められ、癌の免疫療法の可能性が論じられている。さらにある種の人癌において腫瘍免疫の存在を示唆するような報告もみられる。

本研究は明らかに抗移植免疫が成立する動物腫瘍を用いて外科的切除、化学療法に免疫療法を併用してその治療効果を検討し、人癌にも腫瘍免疫が存在するとした場合、臨床応用可能な癌の免疫・化学併用療法の方式を確立するためのモデル実験を試みたものである。

### 〔方法ならびに成績〕

近交系DSマウスとこの系に自然発生し継代されているShionogi carcinoma42(以下A-42と略す)を用いた。実験には体重約20gの雄を用い、移植は背部皮下に行なった。免疫処置にはin vitroで15,000 rad  $\beta$ 線を照射した腫瘍片を背部皮下に移植する方法を用いた。化学療法はマイトマイシンC(以下MMCと略す)を腹腔内に投与した。

### (I) 基礎実験

- (1) DSマウスにおけるA-42腫瘍の増殖：DSマウス10匹に2×2×2mm大のA-42腫瘍片を移植すると全例に生着し、平均生存日数は28.7日、移植後36日までに全例が腫瘍死した。この実験は何回も繰り返し行なったが、移植腫瘍の自然消失はなく転移も起らないという特色をもっている。
- (2) DSマウスにおけるA-42腫瘍に対する抗移植免疫の成立とその時期および腫瘍特異性：種々試みた免疫方法のうちin vitroで15,000rad  $\beta$ 線を照射した腫瘍片を移植する方法がもっとも強力ではほぼ100%に抗移植免疫が成立した。抗移植免疫は免疫処置後経日的に強まり、ほぼ2週間で80～

90%に、3週間後に100%に成立する。こうして獲得された免疫はA-42腫瘍に特異的であり、他腫瘍との交叉免疫は成立しない。

- (3) 腫瘍移植と同時に進めた免疫処置の移植腫瘍の増殖に及ぼす影響：マウスにA-42腫瘍を移植し、同時に免疫処置を施すと、腫瘍移植のみの対照群に比して増殖が抑制され延命効果がみられた。平均生存日数は実験群48.4日、対照群31.8日であった。
- (4) 主腫瘍切除が再移植腫瘍の増殖に及ぼす影響：マウスの背部皮下にA-42腫瘍を移植し2週後に径約10mmとなった腫瘍を切除し、反対側背部皮下にA-42腫瘍を再移植して再移植腫瘍の増殖をみると、主腫瘍を切除せずに再移植を行なった対照に比して増殖の抑制がみられた。再移植後14日目の再移植腫瘍の平均腫瘍径は実験群6mm、対照群11mmであった。
- (5) MMCのA-42腫瘍の増殖抑制効果および免疫成立に及ぼす影響：MMC20 $\mu$ g/0.2mlを腫瘍移植当日より3日間あるいは6日間連日腹腔内に投与してA-42腫瘍の増殖状態をみると、対照に比して明らかに増殖の抑制がみられるが、投与量の差によってその程度に有意の差は認められなかった。平均生存日数は対照群36日、3日投与群43日、6日投与群44日であった。ここに使用した量のMMCは投与時期にかかわらず抗移植免疫の成立を阻止しない。

## II 治療実験

- (1) 主腫瘍切除と同時に移植された腫瘍に及ぼす免疫強化療法・化学療法併用の影響：DSマウスにA-42腫瘍を移植し、2週後にこの主腫瘍を切除し、同時に反対側にA-42腫瘍を再移植する。実験群は①切除創部に15,000rad  $\beta$ 線照射腫瘍片を移植する免疫強化療法群、②MMCを再移植当日より3日間連日20 $\mu$ g投与する化学療法群、③両者を行なう免疫強化療法・化学療法併用群とした。対照群は主腫瘍の切除のみを行なった。結果は併用群に最も大きな治療効果がみられ、移植後70日には100%が腫瘍なく生存している。免疫強化療法群の70日後の生存率は85.7%、化学療法群60.0%、対照群43.1%であった。
- (2) 主腫瘍切除時すでに生着している腫瘍に及ぼす免疫強化療法・化学療法併用の影響：DSマウスにA-42腫瘍を移植し、9日後に反対側に再移植を行なった(人工転移)。主腫瘍移植後2週目、再移植腫瘍が移植後5日を経過し生着したことを確認して主腫瘍のみを切除した。実験(1)と同じく、実験群を免疫強化療法群、化学療法群、併用群とし、対照群は切除のみを行なった。再移植腫瘍(人工転移巣)の増殖は併用群においても著しく抑制され、ついで免疫強化療法群、化学療法群の順であった。再移植後70日における生存率は併用群87.5%、免疫強化療法群57.9%、化学療法群42.9%、対照群35.0%であった。
- (3) 進展せる腫瘍に及ぼす免疫強化療法・化学療法併用の影響：実験(2)と同様のスケジュールで、主腫瘍移植後5日目に再移植を行ない、再移植腫瘍が移植後9日目を経過した時(腫瘍径は約8mmに達している)、主腫瘍を切除して同様の治療を行なった。いずれの群も対照に比して増殖の抑制はみられず、移植後42日までに全例が腫瘍死した。

## III 中和実験

- (1) 数回免疫処置を繰り返して抗移植免疫の成立を確認した強化免疫マウスから採取したリンパ球様細胞(リンパ節および脾より採取)をin vitroでA-42腫瘍細胞に混じてDSマウスに注射する

と腫瘍の発育は抑制される。腫瘍細胞とリンパ球様細胞の比率を種々変えて検すると、腫瘍の生着を阻止するに必要十分なリンパ球様細胞は腫瘍細胞の100倍量であった。

- (2) 治療実験になぞらえて、腫瘍移植2週後に切除を行ない免疫処置を施す免疫強化療法群のマウスと、切除のみの対照群のマウスから経口的に採取したリンパ球様細胞を腫瘍細胞(10<sup>8</sup>個)にその100倍量(10<sup>8</sup>個)加えて、新しいマウスに移植し中和実験を行なうと、治療開始後2日目の細胞では両群間に差なく腫瘍は生着するが、7日目では治療群で著明な抑制がみられ、14日目では治療群では完全に生着を阻止した。これは治療実験における結果とよく一致し、治療実験においてみられた腫瘍に対する抵抗性の本態が主腫瘍切除と免疫強化処置による細胞性免疫であることを推定せしめる。

#### 〔総括〕

- (1) DSマウスはA-42腫瘍に対して抗移植免疫が成立する。
- (2) 抗移植免疫の成立は免疫処置後2週間で強まり3週目で完成する。獲得された免疫は3ヵ月以上持続する。
- (3) 腫瘍移植と同時にこなされた免疫処置は腫瘍の増殖を抑制する。
- (4) MMCはA-42腫瘍の増殖を抑制するが、抗移植免疫の成立を阻止しない。
- (5) 免疫療法と化学療法を外科的療法(腫瘍切除)に併用することにより、治療効果はこれらの単独療法よりも著明に増大し、治療開始時移植された腫瘍(手術時撤布巣のモデル)の全例を消失せしめ、治療開始前5日目に移植されてすでに生着している腫瘍(転移のモデル)に対してもその90%近くを消失せしめうることを示した。
- (6) この系における抗移植免疫および治療の根幹をなす抵抗性の本態は細胞性免疫であると推定される。

### 論文の審査結果の要旨

今日、癌手術の補助療法として放射線療法と化学療法が用いられているが、その治療効果は十分とはいえない現状である。他方、宿主の生体防禦反応を治療に利用しようとする癌の免疫療法が臨床動物実験を問わず試みられているがその効果はさだかでない。しかし免疫療法を今一つの補助療法として他の療法と併用することによって癌の治療成績を向上させ得る可能性がある。

本研究はその観点から、明らかに抗移植免疫が成立する動物腫瘍を用いて外科的切除、化学療法に免疫療法を併用するモデル実験により詳細な検討を加え、その結果併用療法により顕著な治療効果を認めている。即ち、適切な併用によって、すでに生着している腫瘍をも消失せしめうることを示し、すでに生着している腫瘍に対しては併用療法のみが有意の治療効果を挙げうることを明らかにした。このことは癌の治療に免疫療法も組み込まれるべき必要性を示唆するものであり、近い将来臨床的応用を前提とした癌の免疫・化学併用療法の方式を確立した点、意義あるものと認める。