Osaka University Knowledge Archive

Title	担癌宿主における選択的T細胞機能の不全とその改善
Author(s)	幅, 誠二
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31565
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【4】

氏名・(本籍)	幅(はば)　誠(せい)二(じ)
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3570 号
学位授与の日付	昭和51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	**担癌宿主における選択的T細胞機能の不全とその改善**
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〕

担癌状態における免疫能の低下は腫瘍免疫の成立を困難にしている一因と考えられる。一定の条件下で *Ehrlich* 腹水癌や，*Sarcoma* 180による担癌マウスにおいては抗体産生の一次応答，二次応答共に著しく抑制されており，この免疫抑制は癌細胞を除いた癌性腹水によっても誘導されることが見い出されている。

本研究においてはこの担癌状態における抗体産生能の抑制の細胞性機構を解析すると共に，抑制された免疫能に対しての抗腫瘍性物質による改善効果を検討した。

〔方法及び結果〕

ddO マウスを用い，抗原は胸腺依存性抗原として細菌性 *α*-アミラーゼ（*BαA*），ヘモシアニン（*KLH*）馬赤血球（*HRBC*）を，胸腺非依存性抗原としては *Salmonella Milwaukee*(*SALM*), *Dextran* を担体に用い，2，4－*dinitrophenyl*（*DNP*）基を導入したハプテン－担体結合物 DNP_4-*BαA*, DNP_9-*KLH*, *DNP-HRBC*, *DNP-SALM*, DNP_{50}-*Dextran* を使用した。　抗体産生反応の検出は，*DNP* 基を結合させた羊赤血球を標的細胞に用い *Cunningham* の方法に従って脾臓中にみられる抗 *DNP* 抗体産生細胞（*PFC*）を測定した。

1)担癌状態における *B* 細胞機能：i) 正常対照群，ii) *Ehrlich* 腹水癌細胞10^7個を皮下移植後7日目の担癌，iii) *Ehrlich* 癌性腹水 *1ml/day* 7日間腹腔内投与された3群のマウスに，それぞれ胸腺非依存性抗原，*DNP-SALM*, *DNP-Dextran*, 胸腺依存性抗原で *DNP-HRBC*, *DNP-BαA* も免疫し脾臓中の抗 *DNP* 抗体産生細胞数を比較した。担癌及び癌性腹水処理群の胸腺非依存性抗原（*DNP-SALM*,

DNP-Dextran）に対する抗*DNP*抗体産生は対照群に比べ抑制されておらず，むしろ高い*PFC*数の出現がみられた。一方，胸腺依存性抗原（*DNP-HRBC, DNP-BαA*）に対しては担癌，癌性腹水処理群共に対照群に比べ著しい抗*DNP*抗体産生の抑制がみられた。このことは，担癌状態においてB細胞機能は正常であることを示しており，T細胞機能が選択的に抑制されていると考えられる。

2)担癌状態におけるT細胞機能：

a)*Ehrlich*担癌，癌性腹水処理マウスに*BαA*50*μg*を*Freund*の*incomplete adjuvant*と共に免疫し免疫後1～7週後に脾臓中に出現する*helperT*細胞活性を正常対照群と比較した。*BαA-primed*(T) *cell*を正常マウスより得た*DNP-KLH-primed*(B) *cell*と混合し二次抗原として*DNP-BαA*を加えて正常受容体動物に移入して，生体内培養を行い，抗*DNP*抗体産生の反応性を測定したところ担癌群では免疫後1～7週いずれの時期においても対照群に比し*helper T*細胞の活性は著しく低下した。癌性腹水処理群においても同様に著しい*helper T*細胞活性の低下がみられ，この抑制は免疫7週後においても持続していた。

b)担癌状態のマウスから得られた*BαA-primed cell*は正常から得られた*BαA-primed cell*の*helper T*細胞活性を阻害しなかった。この事から担癌状態における*T*細胞機能の抑制は*suppressor cell*の出現によるものでなく*helper T*細胞機能のが抑制されると考えられる。

c)*DNP-BαA*で免疫された*T*及び*B*細胞を含む脾細胞群を受容体動物に移入し，1日後あるいは1週間後に二次抗原刺激を行う実験系で，細胞移入前に予め受容体動物を担癌状態にした場合には対照群に比し著明な抗*DNP*抗体産生の抑制がみられたが，細胞移入後に担癌状態にした場合には有意な抑制はみられなかった。この事から担癌状態が抗原刺激伝達過程を抑制したり，また抗原刺激による免疫担当細胞の分裂増殖を直接障害するのではなく，*T*細胞の生体内定着を障害する可能性が示唆された。

3)担癌状態で抑制された*T*細胞機能に及ぼす抗腫瘍性物質の効果：抗腫瘍多糖体レンチナン（*β*-(1→3) *glucan*, 国立ガンセンター，千原博士より恵与）を*Sarcoma* 180担癌マウスに投与すると，著明な腫瘍の退縮がみられると共に，担癌宿主の抑制された*T*細胞機能の著しい回復がみられた。更にレンチナンは，無細胞癌性腹水によって引き起こされる*T*細胞機能の低下をも正常レベルまでに回復させることができた。しかし正常マウスに対しては*T*細胞活性の増強効果は全くみとめられず，むしろ抑制がみられた。従ってレンチナンは担癌状態で低下した*T*細胞の活性を正常レベルまで戻すように作用すると考えられる。

一方結核菌体の細胞壁成分（*whole cell wall, cell wall skelton,* 阪大・医・第3内科，東博士より恵与）は癌性腹水による*T*細胞活性出現の著しい促進効果を示した。

以上の結果からこれらの物質は担癌宿主で低下した免疫抵抗能を回復または予防することにより抗腫瘍抵抗性の発現を強化する可能性が示された。

〔総括〕

1．*Ehrlich*腹水癌や*Sarcoma*180の担癌生体においては*B*細胞の機能は正常であり，*T*細胞機能が選択的に抑制されていた。

2．この担癌状態における選択的*T*細胞機能抑制の機序として，*T*リンパ球の生体内定着の障害によることが示唆された。

3．抗腫瘍性物質レンチナンや結核菌体成分は，担癌状態における*T*細胞機能の低下に対し著しい予防あるいは回復効果を示した。

論文の審査結果の要旨

本論文はエールリッヒ腹水癌を接種したマウスを担癌宿主モデルとして，担癌宿主の免疫機能の不全状態を細胞免疫学の立場から解析したものである。その結果

1．胸腺依存性および非依存性抗原を利用することによって本実験系においてはTリンパ球に選択的抑制がありBリンパ球の活性は正常であること。

2．この担癌宿主における選択的Tリンパ球の活性発現の抑制はレンチナンや*BCG*細胞壁成分によって予防または回復させることができること。

というオリジナルな知見を得た。癌に対して有効な免疫抵抗性を誘導する手段の1つとして担癌宿主の抑制されたTリンパ球機能を改善することが重要と考えられるが，本論文はその有力な手がかりを与えたものとして優れた研究成果であり高く評価されるものである。