



Title	X5563骨髓腫の腫瘍関連移植抗原に対する宿主免疫応答機構の解析
Author(s)	藤原, 大美
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31759
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	藤原大 美
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3775 号
学位授与の日付	昭和 51 年 12 月 23 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	X 5563 骨髓腫の腫瘍関連移植抗原に対する宿主免疫応答機構の解析
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〕

C3H/He系マウス起源のX-5563骨髓腫に対する同系宿主の免疫抵抗性を確立し、その免疫が如何なる機構によるものであるかということ及びそのような同系腫瘍に対する免疫機構を一方同一腫瘍を異系宿主に移植した時みられるそれと比較した時両者の間には如何なる差異が存在するかという事について解析した。更に同系又は異系での免疫応答の差異が両系での腫瘍排除の難易にどう結びつくかに関して考察を加えその知見に基づき同系腫瘍に対する免疫応答の増強を試みた。

〔方法ならびに成績〕

X5563骨髓腫細胞を同系宿主であるC3H/Heマウスの皮内に移植し7日後外科的に腫瘍を切除することにより免疫を誘導した。この処置を受けた60%以上の動物は同腫瘍細胞の攻撃接種に抵抗性を示したがC3H/He起源の他の腫瘍細胞の移植には何らの抵抗性も示さずこの事よりこの系の免疫抵抗性は腫瘍特異的であることがわかった。in vitro cytotoxicity test及びin vivo tumor-neutralization testによりこの免疫はcell-mediatedである事、免疫抵抗性が免疫脾細胞により同系マウスに細胞移入され実際に生体内で腫瘍排除に働いている免疫である事が証明された。又胸腺摘出術と抗胸腺細胞血清によりT細胞を除去された動物は正常動物と同程度のB細胞応答(胸腺非依存性抗原に対する抗体産生)を示したがX5563腫瘍細胞の皮内移植—外科的切除という免疫操作で何ら免疫抵抗性を誘導出来なかった事よりT細胞がこの腫瘍系における免疫抵抗性に重要な役割を果していることがわかった。

次に如何なる機能を有するT細胞がこの系の免疫に関与しているかを解析した所、X5563骨髓腫

々瘍関連移植抗原 (TATA) に対する抗体及び helper T cell 活性は全く検出されず一方 nylon wool column により精製された免疫 T 細胞集団が著明な腫瘍細胞破壊効果を発揮することが認められ T 細胞は killer T cell として免疫抵抗性に関与していることが示唆された。

一方 X 5563 骨髄腫が異系宿主である C57BL/6 マウスに移植された時 alloantigen は killer T cell と helper T cell 及びそれに基づく alloantibody の産生を誘導し, X 5563 骨髄腫に対する同系又は異系宿主の免疫応答に helper T cell 生成の有無に関して根本的な差異の存在を認めた。

次に helper T cell determinant を人為的に X 5563 細胞に付加した後動物に免疫し同時にその determinant に対する helper T cell を存在させてやると X 5563-TATA に対する killer T cell 生成が増強されることがわかった。このことは helper T cell が killer T cell 生成に重要な働きを有す可能性を示すと共に, 人為的に helper T cell による増強機構を導入することにより抗腫瘍免疫の増強を惹起しうる可能性を示した。

〔総括〕

X 5563 骨髄腫に対する同系宿主の免疫抵抗性には killer T cell が中心的役割を果していることが示された。この結果はその main effector system が killer T cell である異系腫瘍に対する応答様式と同様であるが, この腫瘍に対する異系又は同系宿主の免疫応答には helper T cell 誘導の有無に関して重大な相異点が存在する。即ち, 前者では alloantigen が killer 及び helper T cell を誘導し, それぞれに基づく細胞性免疫と体液性免疫の二つの防御機構が兼備されている。これに対し後者は killer T cell による細胞性免疫のみであるという事は両者の免疫応答及び防御機構に根本的差異が存在することを示すものと考えられる。

又, alloantigen に対する killer T cell 生成機構に関して alloantigen により誘導された helper T cell が killer T cell 生成を増強する可能性が報告されている。この事は helper T cell を誘導しえなかった X 5563 骨髄腫はその TATA に対する killer T cell 生成に helper T cell による増強作用を受け得ず, この為その生成が alloantigen に対する killer T cell の生成に比し量的に劣る可能性が存在することを示唆する。事実, 人為的に helper T cell determinant を付加した腫瘍細胞による免疫に際し, その determinant に対する helper T cell が TATA に対する killer T cell 生成を増強した事はこの可能性を支持すると共に同系腫瘍に対する免疫増強の有効な手段を提供するものと考えられる。

以上 X 5563 骨髄腫に対する同系宿主の免疫応答は異系腫瘍の系におけるそれに比し, 質的或いは量的に異なっている事実或いは可能性が示され, この差異は両系における腫瘍排除の難易の少なくとも一部分を説明しうると考えられ, 本研究はその差異に基づき同系腫瘍系での弱点を改善することにより, より強い抗腫瘍免疫応答を惹起させる approach への第一歩となりうるものと思われる。

論文の審査結果の要旨

本研究はX 5563骨髓腫に対する同系宿主の免疫抵抗性を誘導する実験系を確立した上で次の点を明らかにしたことにオリジナリティがある。

1. この免疫抵抗性の成立にも発現にもTリンパ球が中心的役割を果たしている。
2. 同系宿主ではキラーTリンパ球しか誘導されないが異系宿主ではキラーTリンパ球だけでなくヘルパーTリンパ球も誘導されており両者の免疫応答機構に根本的差異がある。
3. 人工的に腫瘍細胞にヘルパーTリンパ球に向けられた抗原決定基（ハプテン）を導入すると同系宿主の腫瘍関連移植抗原に対するキラーTリンパ球の生成を増強する。

同系または自家腫瘍に対する宿主の免疫抵抗性の誘導強化に1つの理論的根拠と手がかりを与えるもので、高く評価される研究である。