The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マウス自然発生乳癌MM102腫瘍関連移植抗原の免疫生物学的性状
Author(s)	青木, 久和
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32152
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

【1】

氏名・(本籍)	青木久和（あおきひさかず）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4549 号
学位授与の日付	昭和54年3月24日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**マウス自然発生乳癌MM102腫瘍関連移植抗原の免疫生物学的性状**
論文審査委員	(主査) 教授 浜岡 利之 (副査) 教授 坂本 幸哉 教授 山村 雄一

論文内容の要旨

〔目　的〕

我々は以前よりC3H/Heマウスに自然発生した乳癌MM102を用いて，C3H/HeマウスはMM102腫瘍に対してどの様な免疫応答を示すかを調べてきた。C3H/HeマウスはMM102腫瘍関連抗原（MM-TATA）に対し，抗MM抗体産生に必須なヘルパーT細胞（T_H cell）活性を有意に誘導するが，細胞障害性T細胞（T_C cell）活性は誘導しないことを観察してきた。今回この様な免疫応答の選択性を示すMM-TATAについて免疫学的意義を調べるべく，T細胞の抗原認識という立場からMM-TATAのさらなる性格付けを行なった。その結果MM-TATAはB10系マウスのbackgroundにあるnon H-2抗原と交叉する抗原であることが明らかになった。

又，MM-TATAが正常マウスのalloantigenとして広く存在していることの生物学的意義を調べるべく，MM-TATAが存在しないとされているC3H/HeマウスとBALB/cマウスの個体発生各時期の胎児細胞を蛍光抗体法を用いてMM-TATAの有無を調べた結果，ある一定時期の胎児細胞ではC3H/He，BALB/Cマウスでも一過性にMM-TATAの出現がみられることを見い出した。

〔材料と方法〕

マウス：（C3H/He（C3H），AKR，BALB/cCR（ABLB/c），C57BL/6（B6），C57BL/10（B10），B10BR，B10D2，(C3H×B6) F_1，(C3H×BALB/c) F_1，(C3H×B10BR) F_1各マウスおよびC3H，BALB/c，B10D2マウスの妊娠各時期の胎児を実験に供した。

腫瘍：C3Hマウス由来で自然発生した乳癌を腹水型に変換されたMM102腫瘍を用いた。

腫瘍抵抗性の賦与：1．C3Hマウスに10^6コのMM102細胞を背部皮内に接種し，7日後にその部

位を外科的切除をし，4日後に反対背部皮内にMM102細胞10^6コを接種した。さらに10日後に10^6コのMM細胞を腹腔に接種し，その後MM細胞の量を増していった。まったく腫瘍が認められないマウスを免疫マウスとして使用した。　2．C3Hマウスに異系マウスの正常脾細胞10^8コを腹腔内に7日～10日間隔で4回免疫した後，7日～10日後に10^6コのMM細胞を腹腔内に接種することにより，MM腫瘍に対する抵抗性を調べた。

in vitro細胞障害試験：^{3}H-Uridineで標識した細胞を標的細胞とした橋本らの方法に準じた。正常又は免疫脾細胞と標的細胞を20時間培養した後，生存する標的細胞を測定し，%specific killingを求めた。

ヘルパーT細胞活性の検査：DNP-KLHで免疫されたマウス脾細胞（B cell源）と，MM102で免疫された脾細胞（T cell源）を混じて600R-X線照射されたrecipientマウスに静注し種々の系統のマウスの脾細胞あるいはMM細胞をTNP化したものを抗原二次刺激として移入した。7日後にCunningham法を用いた抗TNP-PFC数を測定した。

新生児免疫寛容誘導：F_1マウスの脾細胞又はAKRマウスの骨髄細胞10^7コを出生後24時間以内のC3Hマウスの新生児に静注することにより免疫寛容誘導をした。

膜蛍光抗体間接法：各時期の胎児細胞にC3H抗MM抗体（都立臨床研三井博士より恵与さる）を反応させた後，FITC標識ウサギ抗マウスIgG抗体を反応させた後，検鏡した。全体細胞に対する陽性細胞の割合を求めた。

〔結　果〕

1．(C3H×B6)F_1マウスをMM102で免疫しても何らの免疫応答も示さず，全く腫瘍抵抗性を賦与できなかった。これに対し，(C3H×BALB/c)F_1マウスはMM102に対して有意のT_H活性を誘導し，腫瘍抗原に対する抗体も産生した。

2．予めAKR，B6，B10あるいはB10BRマウスの正常脾細胞でC3H/Heマウスを免疫するとMM102腫瘍に対する移植抵抗性を誘導できたが，BALB/cマウスで免疫した場合は抵抗性を賦与できなかった。しかし，予めAKR，B6あるいはB10BRマウスに対して免疫寛容になったC3H/Heマウスは，その後のAKR，B6マウスによる，又はマイトマイシンC処理MM102細胞による免疫操作によっても，MM102腫瘍に対する抵抗性を示さなかった。

3．MM-TATAに対するC3H/HeマウスのT_H細胞は，細胞移入実験により，TNP化されたB6，B10及びB10BRマウスのB細胞との間で有意な細胞間協同作用を示した。

4．MM-Agと交叉する抗原が正常adultには存在しないC3H/He，BALB/cマウスにおいても，個体発生途上受精後14.5～15.5日目の胎児細胞表面には存在することが蛍光抗体法により認められた。

〔総　括〕

a．MM102腫瘍に対して，(C3H×B6)F_1マウスは何の免疫応答も認められなかった。一方(C3H×BALB/c)F_1マウスではT_H活性とMM102腫瘍に対する抗体産生の誘導が認められた。又C3H/HeをBALB/cの脾細胞で免疫しても何らMM102腫瘍に対して移植抵抗性が認められなかったことより，正常adultのC3H/He及びBALB/cマウスはMM-Agを有していないことが確認された。

しかし抗体を用いた検索で，これら二系のマウスでもある時期の胎児には，その細胞表面にMM-Agと交叉する抗原が出現することがわかった。このことからMM-Agを支配する遺伝子（群）は，すべての系統のマウスに存在すると推測される。C3H/HeやBALB/cマウスは，何かの機構によって，この遺伝子（群）の発現を発生の過程で抑制するものと思われる。しかしC3H/Heマウスでもある種のガン化過程により，MM102腫瘍はMM-Agを腫瘍関連抗原として有するようになったと考えられる。

b．MM-AgをT cellの抗原認識という立場に立って検討した結果，MM-Agと交叉するB6(H-2^b)やAKR（H-2^k）マウス細胞表面上にも存在することがわかった。従ってMM-Agは主要組織適合抗原とは異なったB10 backgroundに存在するnon H-2抗原の一つであると結論される。

一般にT_C cellはnon H-2抗原への反応性が弱く，かつH-2抗原量の少ない標的細胞のnon H-2抗原への反応性は更に弱いという事と上述のことを併せ考えた時，C3H/Heマウスが上記性格のMM-Agに対しT_C cellよりむしろT_H cell及び抗体をより選択的に誘導したということがよく説明しうると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文はMM102腫瘍細胞上の腫瘍関連移植抗原（MM-抗原）に関し，T細胞の抗原認識という立場から免疫生物学的特性を調べ，次の2点を明らかにしたものである。Ⅰ）MM-抗原がH-2 抗原と無関係なnon-H-2抗原と交叉することを種々の系統マウス（AKR，C57BL/6）を用いて明らかにし，更にB10 congenicマウスを用いた系により一層明確にした。Ⅱ）MM-抗原を有さないとされている正常成熟マウスでも胎児期のある時期に一過性にこの抗原が出現することを抗MM抗体間接法にて明らかにした。腫瘍抗原が胎児期に出現している点，又異系マウスにもその存在が認められることを明らかにした本研究は，ある種の人癌においても正常異系抗原と交叉する腫瘍抗原の存在が報告されている点をも考えあわすと，その解析のモデルとして有意義であり，学位論文にふさわしい業績と評価される。