



Title	担癌宿主の免疫能と転移形成に関する基礎的研究
Author(s)	米崎, 英樹
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32396">https://hdl.handle.net/11094/32396</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">大阪大学の博士論文について</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)	米 崎 英 樹
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 4 4 7 8 号
学位授与の日付	昭和 54 年 2 月 1 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	担癌宿主の免疫能と転移形成に関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 宮崎 正 (副査) 教授 岡田 宏 教授 小谷 尚三 教授 作田 正義 助教授 長谷川 清

## 論 文 内 容 の 要 旨

腫瘍の転移形成に影響を及ぼす要因の一つに、原発腫瘍の摘除がある。しかしその影響には、転移が促進される場合と逆に抑制される例とが報告されている。このように相反する結果が生じる機序については、免疫の関与、あるいは非免疫学的な因子の関与の可能性が挙げられているが、それぞれの主張を支える証拠は現在なお充分とはいえない。

本研究では、原発腫瘍の存在および摘除が転移形成に対してどのような影響を及ぼすかを腫瘍免疫の観点から究明し、転移形成の一端を明らかにしようとした。

腫瘍には、ddO系マウスにポリオーマウィルスを接種して得た可移植性腫瘍（以下PVTと略す）、ならびにこの腫瘍を継代培養して得た株化細胞（以下PVMと略す）を用い、両者の転移性の違いを比較すると共に、原発腫瘍の存在および摘除が転移形成にどのような影響を及ぼすかを、担癌の種々の時期について、病理組織学的ならびに腫瘍免疫学的に検討した。

PVTは約1mm<sup>3</sup>の腫瘍組織片とし、一方PVMは5×10<sup>5</sup>個を含む0.1mlの単細胞浮遊液として、ddO系マウスの背部皮下に移植した。PVTでは移植後4週目頃に、PVMでは移植後7週目頃に担癌末期に達するので、これらの時期にマウスを屠殺して転移の有無を調べた。PVT担癌マウスでは転移は認められず、PVM担癌マウスでは30%に肺転移が観察された。そこでこれら腫瘍について、移植原発腫瘍を種々の担癌時期に摘除し、移植後7週目に肺転移率を調べたところ、PVTでは移植後3日目摘除群で50%に肺転移が認められ、以後の摘除群では肺転移率が低下するのが観察された。一方PVMでは6日目摘除群での肺転移率は20%であったが、21日目摘除群では肺転移率は90%に達した。すなわち、PVTおよびPVM移植腫瘍のいずれについても原発腫瘍の摘除時期によって肺転移率は大

きな変動を示すことが判明した。またPVTに比べて、PVMは肺転移率の高い腫瘍であることが認められた。

次にddO系マウスと同種異系であるC<sub>57</sub>BL/6マウスを用いて、PVTとPVMとの可移植性を比べた結果、PVTの移植はすべて拒絶されるのに対して、PVMは72%のマウスに生着し、かつ腫瘍死をもたらした。この所見は、PVMはPVTに比べて免疫原性が低いことを示すと考えられる。そこでPVTおよびPVM細胞に対する担癌宿主の免疫応答能をつぎのようにして調べた。すなわち、PVT-C（PVTの初期培養細胞で継代数10代以内の細胞）およびPVMの担癌宿主の脾臓より得たリンパ球について、それぞれPVT-CおよびPVM細胞に対する細胞障害作用を、担癌1週目から5週目までの各担癌時期について、*in vitro*のコロニー形成阻止試験によって調べた。PVMは、PVT-Cに比べて、担癌マウスの脾リンパ球による細胞障害をこうむりにくいことが示された。またPVT-CおよびPVM担癌宿主の脾リンパ球によるそれぞれの腫瘍細胞のコロニー形成に対する抑制作用の強さは両腫瘍担癌宿主のいずれについても、担癌時期によって変動することが明らかになった。さらに両腫瘍担癌宿主いずれについても、コロニー形成抑制率と各担癌時期に移植原発腫瘍を摘除した際の肺転移率とが良く関連して変動することが認められた。

最後に宿主の免疫能の抑制ならびに強化が肺転移に及ぼす影響を調べた。すなわちコハク酸ハイドロコルチゾンナトリウム投与または<sup>60</sup>Co全身照射により宿主の免疫能を抑制したddO系マウスに、PVMに比べて肺転移率が低く、かつ免疫原性の高いPVTを移植して肺転移率を調べた結果、いずれの処置によってもPVTの肺転移率の上昇することが観察された。また、PVTに比べて肺転移率が高くかつ免疫原性の低いPVMについては、ノイラミニダーゼ処理したPVMを移植し、ddO系マウスに無処理のPVMを移植して肺転移率を調べた結果、PVMの肺転移率が明らかに減少することを示した。

以上の研究結果は次のように要約される。

- 1) 移植原発腫瘍を早期に摘除しても肺に転移形成がみられることから、原発巣よりの腫瘍細胞の遊離は予想以上に早期から起っており、転移標的臓器に潜伏細胞として生着していることが推測された。
- 2) 移植原発腫瘍を摘除すると、PVTおよびPVMのいずれについても転移形成が促進されることから、移植原発腫瘍の存在は転移形成を抑制することが示唆された。また移植原発腫瘍の摘除時期によって転移率に変動があることから、宿主の担癌期間が、転移形成に対する抑制に影響を及ぼしていることが示された。
- 3) 各担癌時期において、担癌マウス脾リンパ球による腫瘍細胞の障害度に変動があり、担癌宿主の免疫応答能が強い時期に移植原発巣を摘除した群では肺転移率は低く、担癌宿主の免疫応答能が弱い時期に移植原発巣を摘除した群では肺転移率が高いことが示された。
- 4) PVT-CおよびPVMに対する宿主の免疫応答を比較すると、PVT-Cに対しては宿主の免疫応答は強く、一方PVMに対する宿主の免疫応答はその程度が低く、かつ発現が遅れることが示された。

5) 転移率が低く、かつ免疫原性の高いPVTについては、宿主の免疫能を抑制すると、PVTによる転移率が上昇した。一方転移率が高く、かつ免疫原性の低いPVMについては、宿主の免疫能を高めることにより、PVMの転移率が低下することが示された。

以上の所見は総合して、宿主の免疫応答能が転移形成の重要な要因の一つであり、転移形成に対して抑制的に働いていることを示すものと結論されよう。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、担癌宿主の免疫応答能と腫瘍細胞の転移形成との関連を、ポリオーマウィルスにより誘発されたマウス腫瘍を用いたモデル実験により、検索したものである。

すなわち、腫瘍原発巣からの腫瘍細胞の遊離、転移の標的臓器での潜伏細胞としての生着は、予想以上に早期から起っていること、また担癌時期により宿主の腫瘍細胞に対する免疫応答能は大きく変動し、これら応答能の変動と腫瘍細胞の転移巣形成の間には密接な関連のあることが、米崎君の研究により、明らかにされた。

以上のように、この業績は癌治療方針を策定する上で有益な知見をもたらしたものであり、歯学博士の学位請求に十分値する優れたものであると判定する。