

Title	絨毛癌より産生される免疫抑制物質
Author(s)	辻, 芳之
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32673
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	辻	芳	之
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	4 8 9 6	号
学位授与の日付	昭和 55 年 3 月 25 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	絨毛癌より産生される免疫抑制物質		
論文審査委員	(主査) 教授	浜岡	利之
	(副査) 教授	熊原	雄一 教授 近藤 宗平

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

妊娠性絨毛癌は婦人科腫瘍の中でも免疫学的にとくに興味深い腫瘍である。この腫瘍は妊娠に伴う trophoblast cell が悪性変化したものだから、宿主にとり本来 semiallogeneic な関係にあるものと考えられてきた。しかるに絨毛癌が前駆疾患として胎状奇胎を有する場合が多いがその胎状奇胎において最近我々のグループによって表面組織適合性抗原は宿主側の表現型は無く他人であるべき配偶者側の表現型のみを homo に表現していることが証明された。これは絨毛癌においても宿主との免疫学的関係が完全な allogeneic なものである可能性を示唆する。そこで、このような腫瘍が宿主に生着しうするためには腫瘍細胞自身で拒絶反応の target となり得ないような何らかの機序が存在するか、あるいは宿主の移植免疫を強力に抑制する機序が存在するものと思われる。これらの点につき本研究は絨毛癌症例数の制限や患者体内の諸要因による実験の困難性を避ける意味で、絨毛癌の培養細胞株を用いて in vitro での実験を進めた。その結果絨毛癌細胞では、その表面の組織適合性抗原の減少もしくは消失、また絨毛癌細胞からは今までに知られていなかった強力な免疫抑制物質が分泌され、その特性は immune net work に対して興味ある作用を発揮していることがあきらかとなった。

〔方 法〕

絨毛癌培養株は GCH-1, GHOG-1, を用いた。いずれも radio immuno assay で HCG の産生を確認している。絨毛癌細胞の表面抗原は抗 β_2 -microglobulin 血清, multi-specific な抗 HLA 血清による complement dependent cytotoxic assay を行なった。免疫抑制物質の検定は絨毛癌培養上清をミリポアフィルターを通し、以下の in vitro 実験系に最低濃度の 5% 添加することにより検定した。

MLC ; ヒトの場合, 健康人末梢血を比重遠沈することによりリンパ球を分離, stimulator cellには X線4000R 照射し responder 側自家血清10%含むRPMI 1640で7日間培養により行なった。マウス系ではヒトとほぼ同様の手技でBALB/c, C57BL/6, C3H/He等の各々の間でのMLCを行なった。in vitro 抗体産生 ; マウス脾細胞を適量の抗原と培養し抗原感作したヒツジ赤血球に対するPFCで抗体産生を調べた。T細胞依存性抗体産生はあらかじめマウスをDNP-KLHで感作し, その脾細胞を同抗原でin vitroに再刺激するsecondary responseをみた。T細胞非依存性抗体産生系はTNP-LPSを用いたin vitro一次刺激反応とした。

In vitro allo killer assay ; BALB/c マウス脾細胞をC3H脾細胞でin vitroに刺激しC3H由来myeloma X5563をtargetにしてcytotoxic assayを行なった。

Suppressor cellの誘導 ; 絨毛癌培養上清を5%添加した培養液でヒトリンパ球もしくはマウスリンパ球を24時間培養後完全に洗浄しMLC系に加えた。

絨毛癌免疫抑制物質に対する抗血清の作成 ; 絨毛癌培養上清を105,000G 4時間超遠心し細胞膜分画を含むと思われる沈渣をPBSに懸濁したものをFreund's complete adjuvantとともにウサギ皮下に免疫することにより得た。

[成績]

絨毛癌培養細胞表面にはcomplement dependent cytotoxic assayにて β_2 -microglobulin及びHLAの存在が確認されなかった。この事より絨毛癌細胞表面では組織適合性抗原の有意な減少がみられると結論される。また絨毛癌培養上清をヒト及びマウスのMLCに添加すると著しいMLCの抑制がみられた。この抑制はMLC開始のごく初期にのみ有効であり24時間以後の添加ではその効果がなかった。この絨毛癌由来の免疫抑制物質(以下factorと略する)はin vitroの抗体産生系においてT細胞依存性抗原に対しては著明な抑制効果を示したがT細胞非依存性抗原に対しては何等の効果を表わさなかった。これはこのfactorによる免疫抑制効果がT細胞の応答に特異的な現象である事を示す。

in vitro allo killer assay systemに対するこのfactorの効果はMLCと同様にinduction phaseには強い抑制がみられたがeffector phaseには抑制がみられなかった。絨毛癌培養上清を培養液中に添加し, ヒト及びマウスのリンパ球を24時間培養する事によりMLCに対する強力な suppressor cellが誘導できた。この細胞は抗Thy₁血清と補体により活性を失うのでT細胞でありX線照射に抵抗性の細胞である。またこのsuppressor cellはその機能を発現するためにはresponder cellと主要組織適合性抗原を共通にしなければならない事が明らかになった。またこのfactorに対して作られたウサギ抗血清は蛍光抗体法にて正常ヒトtrophoblast及び絨毛癌細胞と反応すると共にfactorの免疫抑制活性を完全に中和する事ができた。しかしこの様な抗体活性はこの抗血清をヒト正常trophoblastで吸収する事により失われた。

[総括]

絨毛癌患者の免疫能が低下している事は既に報告されている事実であるが本研究は患者側の諸因子を除外できる絨毛癌培養株を用いてこの腫瘍より免疫抑制物質が分泌され, それが宿主の immune net workにsuppressor T細胞の誘導と言う機構で働く事を証明した。このsuppressor T細胞の作

用はresponder T細胞と主要組織適合性抗原を同一にする時にのみ有効である所からこの作用機構は主要組織適合性抗原に深くかかわりあっている事を示唆する。またウサギ抗血清による解析より、少なくともこの免疫抑制物質は正常のtrophoblastの表面にも表現されている物質と強い免疫交叉性をもった物質である事が証明された。これは妊娠における母体の胎児に対する特異免疫不応性が絨毛性腫瘍の免疫学的chimera現象と関連性をもつと言う重要な示唆を与えるものである。

論文の審査結果の要旨

この研究はヒト絨毛癌の培養細胞上清中にSuppressor T細胞を誘導する強力な免疫抑制物質が存在することを証明している。またこの物質に対して作成された中和抗血清は、正常のヒト胎盤絨毛組織で吸収され得ることを証明している。これにより絨毛癌が異系の宿主に生着しうる免疫学的機序をあきらかにし更にその機序は正常の妊娠時における母児間免疫寛容現象と密接にかかわり合っている可能性を示唆する点で独創的な研究である。