The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 腫瘍特異的免疫寛容状態における活性化マクロファージの転移抑制効果の解析 |
| Author(s) | 土田, 哲雄 |
| Citation | 大阪大学, 1981, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/32699 |
| 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

【14】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 土田哲雄（つちだてつお） |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 5210 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和56年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科 生理系専攻<br>学位規則第5条第1項該当 |
| 学位論文題目 | **腫瘍特異的免疫寛容状態における活性化マクロファージの転移抑制効果の解析** |
| 論文審査委員 | (主査)<br>教授 濱岡 利之<br>(副査)<br>教授 本庶 佑　教授 岸本 忠三 |

## 論文内容の要旨

〔目 的〕

我々はこれまで，C3H/He マウスでの同系 X5563 骨髄腫による腫瘍転移機構を解析する中で，X線照射のような非特異的免疫抑制状態及び，胸腺摘除術と抗胸腺血清によるT細胞欠如状態においては，皮内に移植された腫瘍より脾臓への転移が著明に増加することにより，この腫瘍転移と宿主の免疫能との間に密接な関係が存在することを明らかにしてきた。又，その後の解析で，完全に増殖能を失わしめた腫瘍細胞をあらかじめ静脈内に移入しておくことにより，腫瘍特異的なkiller T 細胞クローンの免疫寛容を導入すると，このような前処置マウスでは，たとえ原発腫瘍を切除しても，その時点ですでに転移していた腫瘍が，その後も増殖をつづけ，宿主は早晩死亡する事も明らかにした。この現象はまさに，人癌において原発腫瘍の切除に成功しても，転移病巣の腫瘍増殖により死亡するという事と非常に類似した現象であり，このマウス転移モデル系を用いて免疫賦活剤による癌免疫療法を試み，その転移抑制機序の解析を行った。

〔方 法〕

動物はC3H/Heマウスを用い，腫瘍はC3H/Heマウスに同系のX5563骨髄腫を用いた。腫瘍転移量の測定は，腫瘍切除後の適当な時期に採血し，ウサギ抗X5563イディオタイプ特異抗血清を用いて，血中ミエローマ蛋白を測定することにより行った。腹腔内細胞は，免疫賦活剤である *Propionibacterium acnes*(*P. acnes*) を投与して，24時間後に腹腔内を培養液により洗滌することにより採取した。腹腔内細胞の *in vitro* の腫瘍細胞傷害能をしらべるため，腹腔内細胞と $^{3}$H-ウリジンで標識された腫瘍細胞を混合培養後，残存細胞内の放射能を測定した。

〔結果及び考察〕

7000RX線照射で完全に増殖性を失った腫瘍細胞$10^6$コを，viable な腫瘍細胞移植前に数回，静脈内に移入しておくと(前処置)，担癌7日目で腫瘍を切除しても免疫抵抗性は誘導されない。腫瘍切除後，血中ミエローマ蛋白は増加傾向を示し，この増加は転移病巣における腫瘍増殖を反映しており，このような前処置マウスは腫瘍切除後，2～3週間内に全例が死亡する。この系を腫瘍転移モデル系として，免疫賦活剤である *Propionibacterium acnes*(*P. acnes*) を投与したところ，強力な転移抑制がみられた。そこで前処置によってX5563腫瘍に特異的なkiller T細胞が免疫寛容に陥った状態のマウスにおいて，*P. acnes* 投与が如何なる機構で転移抑制を示すのかを調べるため，以下の実験を行った。①*P. acnes* により誘導された腹腔内細胞を，腫瘍と混合して移植したところ，強力な増殖抑制効果がみられ，これは前処置マウスにおいて誘導された腹腔内マクロファージを用いても全く同様であった。②*P. acnes* で誘導された腹腔内細胞について，*in vitro* の腫瘍細胞傷害能を検討したところ，正常マウス由来及び前処置マウス由来のいずれの腹腔内細胞においても，エフェクター細胞はプラスチック粘着性で，抗Thy-1抗体と補体の処理に抵抗性で，更に，X5563腫瘍はいわるゆナチュラル-キラー細胞に対して感受性を示さず，*P. acnes* で誘導された腹腔内細胞において抗腫瘍性を示すのは，活性化マクロファージであることが示された。次に，*P. acnes* による上述した転移の抑制がやはり活性化マクロファージによっているかどうかを検索するため，*P. acnes* で誘導された活性化マクロファージをふくむ腹腔内細胞を，*P. acnes* の代わりに静脈内移入し，これが転移の抑制に有効かどうかをみた。正常マウス由来及び前処置マウス由来のいずれの腹腔内細胞を用いても，転移は完全に抑制された。

〔総　括〕

以上，*P. acnes* によって活性化されたマクロファージは，強力な転移抑制効果を示し，この効果は腫瘍特異性なkiller T細胞欠如状態のマウスにおいても有効である事が実証された。担癌状態においては，killer T細胞をはじめ，種々のエフェクター機構の機能低下が存在する事が知られている。特異的免疫抑制のみられるマウスでも，*P. acnes* 活性化マクロファージは強力な転移抑制効果を示しうることは，今後，臨床において免疫賦活剤による腫瘍転移の抑制を考える時，大きな意味を持つものと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は現在の癌治療において，大きな障害となっている，腫瘍転移という問題に免疫学的アプローチを試たものである。

最近の進歩した基礎免疫学の知識をもとに十分に解析された腫瘍転移のマウスにおけるモデル系をまず確立し，その系を用いて活性化マクロファージによる転移阻止機構を解析しようとしたもので，腫瘍免疫学上非常に興味ある知見で，同時に将来の治療方法確立にとって大きな示唆をふくんでいるものと思われる。