The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	マクロファージによる同系白血病細胞に対するキラーT細胞誘導の調節
Author(s)	五十嵐, 敢
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32881
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

【31】

氏名・(本籍)	五十嵐　敬（いがらし つよし）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5092 号
学位授与の日付	昭和55年10月3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	**マクロファージによる同系白血病細胞に対するキラーT細胞誘導の調節**
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 忠三
	(副査) 教授 北村 旦　教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

〔目　的〕

腫瘍細胞に対するT細胞による細胞障害性（T cell-mediated cytotoxicity, CMC）の誘導におけるマクロファージ（Mφ）様あるいは付着性アクセサリー細胞の重要性に関連して正常腹腔Mφ又はその培養上清がin vitroでC57BL/6マウスの同系FBL-3白血病細胞に対するCMCの誘導を著明に増強することを先に報告した。一方，Mφの T細胞・B細胞反応に対する抑制的機能も報告され，抑制機能を有するMφは概念的にサプレッサーMφと呼ばれているが，同系FBL-3細胞に対するCMC誘導におけるMφの機能を調べる過程において，正常あるいは免疫マウスの脾Mφが著明な抑制効果を示すことが見出され，正常腹腔Mφの増強効果と対照的に異なることが明らかにされた。Mφによる腫瘍に対するCMC誘導の調節のメカニズムを調べる目的でこの点を追求した。

〔方法ならびに成績〕

雄C57BL/6マウスに同系FBL-3白血病細胞5×10^6を皮下移植すると腫瘍は一過性に増大し免疫が成立する。免疫後50～100日の脾細胞をX線照射又はマイトマイシンC処理FBL-3細胞と共にファルコン培養フラスコ内で5％ウシ胎児血清，2-メルカプトエタノールを含むRPMI 1640培養液で5日間培養し誘導されるCMCをファルコンMicrotest Ⅱプレートを用いて^{125}I-UdR release assayによって測定した。免疫脾細胞からMφを除去する方法としては，carbonyl iron/magnet（CIM）処理，更にMφを完全に除去する目的でCIM処理後の脾細胞をナイロンウールカラムを通す方法を用いた。生体内におけるMφの除去の方法としてカラゲナンを2日間隔で3回静注した。Mφの供給源としては24時間前に500RX線照射したC57BL/6マウスの腹腔細胞または10％プロテオースペプトンを3日

前に腹腔内注入し同様にX線照射したマウスの腹腔滲出細胞及び800RX線照射したマウスの脾細胞を場合によりT細胞を除去する目的で抗θ血清及び補体で処理したものを用いた。活性化Mφとしては C. parvum を腹腔内注射したマウスの腹腔細胞を用いた。

同系FBL-3細胞で免疫した脾細胞よりCIM処理により貪食細胞を除去するとCMC誘導は著明に増強した。一方，X線照射正常腹腔細胞の免疫脾細胞への添加はCMC誘導を増強した。CIM処理脾細胞を更にナイロンウールカラムにかけるとCMC誘導は著明に減弱し，正常腹腔細胞の添加によりCMC誘導は元の脾細胞の反応以上に回復を示した。この結果は，同系腫瘍に対するCMC誘導には異系細胞に対する場合と異なり二次反応においてもMφ様細胞が必須であること，また脾細胞中には二つの異なるMφの亜細胞群が存在し，一方はCMC誘導に必須または増強性であり腹腔Mφと機能的に同一であり，他はCMCを抑制することを示唆した。カラゲナン投与を受けた免疫マウスの脾細胞の反応は無処理マウスの脾細胞に比べ増強し，脾細胞中の抑制性Mφの存在を支持した。CIM処理後の脾細胞にX線照射した免疫または正常マウスの脾細胞を抗θ血清処理してMφを濃縮して加えるとCMC誘導は抑制された。Ficoll-Isopaque法によりX線照射マウスの脾細胞の生存率を改善した場合にも同様の抑制効果が認められた。抑制性の細胞はX線照射抵抗性，抗θ血清処理抵抗性，プラスチック培養皿に付着性及び貪食能力を有することからMφであることが強く示唆された。脾MφによるCMC誘導抑制の機構に関して，Ficoll-Isopaque法により分離したX線照射正常及び免疫脾細胞にはC. parvum により誘導された活性化Mφに見られるような傷害性（cytocidal activity）は認められず，脾Mφが抗原FBL-3細胞を破壊し抗原性を消失させることによりCMC誘導を抑制するのではないことを示した。プロスタグランディンの合成阻害剤であるインドメサシン（1～10μg/mℓ）を加えると免疫脾細胞によるCMC誘導は増強され，CIM処理により貪食細胞を減少させるとインドメサシンのCMC誘導の増強効果は著しく減弱し，プロスタグランディン産生が免疫脾細胞中の抑制性Mφの一つの作用機構であることを示唆した。

〔総　　括〕

同系腫瘍細胞に対するCMCの誘導にMφ様細胞が重要な調節機能を有することが示された。二次反応においても不可欠でかつ増強効果を発揮するMφ亜細胞群が存在する一方抑制性のMφ亜細胞群が存在することが明らかとなった。抑制性Mφは不完全に活性化されたMφであることが想像されるが，二つのMφ亜細胞群間の関係や，これらのCMC誘導に関与する各T細胞サブセットに対する影響は不明であるが，Mφ様細胞によるCMC誘導の調節がプロスタグランディンや先に証明した増強性因子など液性因子を介して行われていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本論文は，腫瘍免疫において重要なキラーT細胞の誘導にマクロファージが調節機能を有することを明確にしたものである。マクロファージには，キラーT細胞誘導に必須かつ増強性に作用するマク

ロファージが存在する一方，脾には免疫マウスのならず正常マウスにも抑制性マクロファージが存在し，プロスタグランディン産生が抑制性マクロファージの作用機作の一つであることを示した。同系腫瘍に対するキラーT細胞の誘導において，機能的に異なるマクロファージ亜細胞群による調節機構が存在し，正常マウスにおいても，キラーT細胞誘導に対する抑制性マクロファージが存在することを明確にした点に意義がある。