



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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	い が らし ぞん 五十嵐 尊
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 (M ϕ) 様あるいは付着性アクセサリ細胞の重要性に関連して正常腹腔M ϕ 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、M ϕ 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M ϕ は概念的にサプレッサーM ϕ 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M ϕ 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M ϕ が著明な抑制効果を示すことが見出され、正常腹腔M ϕ の増強効果と対照的に異なることが明らかにされた。M ϕ 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プレートをを用いて ^{125}I -UdR release assayによって測定した。免疫脾細胞からM ϕ を除去する方法としては、carbonyl iron/magnet (CIM)処理、更にM ϕ 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M ϕ 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。M ϕ 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を用いた。活性化M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ 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M ϕ であることが強く示唆された。脾M ϕ 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M ϕ に見られるような傷害性(cytocidal activity)は認められず、脾M ϕ 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(1~10 μ g/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、プロスタグランジン産生が免疫脾細胞中の抑制性M ϕ 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M ϕ 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かつ増強効果を発揮するM ϕ 亜細胞群が存在する一方抑制性のM ϕ 亜細胞群が存在することが明らかとなった。抑制性M ϕ は不完全に活性化されたM ϕ であることが想像されるが、二つのM ϕ 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、M ϕ 様細胞によるCMC誘導の調節がプロスタグランジ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、プロスタグランジ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。