



Title	Nocardia rubraの細胞壁骨格成分によるマウス腹腔マクロファージの活性化
Author(s)	榊野, 富弥
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32911">https://hdl.handle.net/11094/32911</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)	ますのどみや 榎 野 富 弥
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 0 9 6 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	<b>Nocardia rubra の細胞壁骨格成分によるマウス腹腔マクロファージの活性化</b>
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三
	教 授 濱 岡 利 之 教 授 加 藤 四 郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

腫瘍に対する生体の防禦機構におけるエフェクター細胞, K細胞, Natural Killer 細胞などと共にマクロファージ(M $\phi$ )は重要な役割を果している。

我々の教室で開発された BCG や *Nocardia rubra* の細胞壁骨格成分(夫々 BCG-CWS, *N. rubra*-CWS)が, 強力な抗腫瘍活性や免疫賦活作用を有することが, 多数の実験や臨床的研究により明らかにされてきた。

そこで今回, *N. rubra*-CWS の抗腫瘍機序におけるエフェクター細胞としての M $\phi$  の役割をより詳細に解析することを目的とし, マウス腹腔内に *N. rubra*-CWS を投与した場合および in vitro において *N. rubra*-CWS と培養した場合の腹腔 M $\phi$  の活性化とその抗腫瘍性を検討した。

### 〔方法ならびに成績〕

動物は 7~9 週令雄 C3H/He, C57BL/6, BALB/C マウスを用い, in vitro での腫瘍細胞増殖抑制能及び腫瘍細胞破壊能測定のための標的腫瘍細胞として X5563 形質細胞腫, FBL-3 白血病細胞, Meth-A 線維肉腫及び CEM ヒトリンパ腫を用いた。

マウス腹腔内に *N. rubra*-CWS 100 $\mu$ g を投与し 4~14 日後に腹腔 M $\phi$  を採取し, その数, 2-deoxy-D-glucose (2-DG) の取り込み率, ザイモザン粒子の貪食能等を検討した。*N. rubra*-CWS 投与群で腹腔 M $\phi$  の数が増加し, 2-DG の取り込み率や貪食能も上昇した。特に 4~7 日後でこの傾向は著明であった。

更に *N. rubra*-CWS により in vivo で活性化された腹腔 M $\phi$  の抗腫瘍性を検討するため, 同系腫

腫瘍細胞増殖抑制能及び腫瘍細胞破壊能を測定した。腫瘍細胞増殖抑制能は [ $^3\text{H}$ ] -Thymidine を用い DNA 合成阻害率により、腫瘍細胞破壊能は、 [ $^{125}\text{I}$ ] -iododeoxyuridine で標識した腫瘍細胞を用い  $^{125}\text{I}$  release assay により夫々測定した。エフェクター細胞数：標的細胞数比 (effector-to-target cell ratio, E:T比) 1:1 及び 10:1 に於て、N. rubra-CWS により活性化された腹腔 M $\phi$  は著明な腫瘍細胞増殖抑制能を示した。また N. rubra-CWS 50 $\mu\text{g}$  を腹腔内に投与されたマウスの腹腔細胞は E:T 比 100:1 において同系腫瘍に対して著しい腫瘍細胞破壊能を示し、adherent cell 画分で著明であった。更に、N. rubra-CWS の投与経路、投与時期及び投与量と腹腔 M $\phi$  の活性化との関係を検討した。腹腔内投与により腹腔 M $\phi$  は最も強い腫瘍細胞破壊能を示し、皮下投与にても腫瘍細胞破壊能の上昇を示したが、静脈内への投与では殆んど対照処置群と差を認めなかった。腫瘍細胞破壊能の上昇は N. rubra-CWS 10 $\mu\text{g}$  腹腔内投与にても軽度認められたが、50 $\mu\text{g}$  及び 100 $\mu\text{g}$  投与で特に著明であり、腹腔内投与後 5 日で最も強い腫瘍細胞破壊能が誘導されていた。また同種異系及び異種腫瘍細胞に対する抗腫瘍性を検討したが、N. rubra-CWS により活性化された腹腔 M $\phi$  はいずれに対しても同系腫瘍に対すると同等の腫瘍細胞破壊能を示した。この様な強い腫瘍細胞破壊能は、エフェクター細胞を抗 M $\phi$  抗血清+補体で処理することにより或はカラゲナンを腹腔内に投与することにより著しい低下を示したが、抗  $\theta$  抗体+補体での処理では変化しなかった。

更に、N. rubra-CWS による腹腔 M $\phi$  の活性化機序を検討するため in vitro に於て腹腔 M $\phi$  の活性化を行った。正常腹腔細胞に N. rubra-CWS 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$  を加え 3 日間培養することにより腹腔 M $\phi$  に強い腫瘍細胞増殖抑制能が誘導された。しかしリンパ球除去後、N. rubra-CWS 25 $\mu\text{g}$  を加え 3 日間の培養を行っても腹腔 M $\phi$  は腫瘍細胞増殖抑制能の上昇を示さなかった。また正常腹腔 M $\phi$  に活性化リンパ球或いはその培養上清を加え 3 日間培養した場合腹腔 M $\phi$  に著明な腫瘍細胞増殖抑制能の上昇を認めたが、腹腔細胞を抗  $\theta$  抗体+補体により前処理を行った後に N. rubra-CWS を加えても腹腔 M $\phi$  は活性化されなかった。

#### 〔総括〕

1. N. rubra-CWS による in vivo 及び in vitro でのマウス腹腔 M $\phi$  の活性化とその抗腫瘍性を検討した。
2. N. rubra-CWS 腹腔内投与により腹腔 M $\phi$  の数が増加し、M $\phi$  の 2-DG 取り込み率、貧食能、腫瘍細胞増殖抑制能、腫瘍細胞破壊能などの著明な上昇を認めた。
3. これらの活性化指標は、N. rubra-CWS 50~100 $\mu\text{g}$  腹腔内投与後 4~7 日で最も強く認められた。
4. 正常腹腔細胞から調整した M $\phi$  の in vitro での N. rubra-CWS による活性化には T リンパ球の分泌する液性因子が関与していることを示唆する成績を得た。

## 論文の審査結果の要旨

*Nocardia rubra* の細胞壁骨格成分 (*N. rubra*-CWS) が強い抗腫瘍活性を有することは多数の報告により明らかにされてきた。本実験は *N. rubra*-CWS の腹腔内投与により、マウス腹腔マクロファージに強い腫瘍細胞障害能が誘導されることを見出し、さらにこのような *N. rubra*-CWS によるマクロファージの活性化にTリンパ球の分泌する液性因子が関与していることを明らかにした。

以上の成果は学位論文に値するものと認める。