



Title	Nocardia rubra cell-Wall skeletonを用いた局所免疫療法における宿主抗腫瘍性免疫応答の増強
Author(s)	川瀬, 一郎
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32971">https://hdl.handle.net/11094/32971</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	川瀬 一郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5093 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><i>Nocardia rubra</i> cell-Wall skeletonを用いた局所免疫療法における宿主抗腫瘍性免疫応答の増強</b>
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〕

山村・東らによって精製された*Mycobacteria*類縁菌*Nocardia rubra*の細胞壁骨格 (cell-wall skeleton, 以下*N. rubra*-CWS) はBCG-CWSと同様に、同種腫瘍細胞に対する cell-mediated cytotoxicityへのアジュバント効果、およびマクロファージの強力な活性化を示し、種々の実験腫瘍系で明らかな抗腫瘍効果を発揮することが認められており、すでに臨床において*N. rubra*-CWSによる癌、白血病の免疫療法が試みられている。免疫賦活剤を腫瘍内あるいは腫瘍の増殖している体腔内に投与する局所免疫療法は、多くの実験腫瘍さらには人癌に対し強力な抗腫瘍効果を発揮することが認められている。局所免疫療法が抗腫瘍効果を発現する過程では、活性化されたマクロファージによる非特異的な cytotoxicity が主要な役割を果していると考えられるが、T cellによる腫瘍特異的抗腫瘍性免疫応答がどのように関与しているかについては詳細に検討されていない。

本研究では、近交系マウスの腫瘍を用いて、*N. rubra*-CWSの腫瘍内投与による局所免疫療法の抗腫瘍効果を検討し、その効果発現過程における腫瘍特異的抗腫瘍性免疫応答の変動およびその effector cell の宿主内における局在性の変動を解析した。

#### 〔材料および方法〕

C57BL/6Nマウスに3-methylcholanthreneで誘発された線維肉腫(MC104)を用いた。*N. rubra*-CWSは山村・山脇らの方法により squalene 处理後凍結乾燥した oil-attached *N. rubra*-CWS を生理食塩水で再浮遊して用いた。C57BL/6Nマウスの右後脚足背皮下にMC104腫瘍細胞  $1 \times 10^6$  個を移植し、2日および7日後に*N. rubra*-CWS 50  $\mu$ gを腫瘍内に投与し、腫瘍の縮小効果、延命効果、

脾および所属リンパ節のcytotoxicityへの影響、およびリンパ節細胞の腫瘍あるいはリンパ系臓器へのtrappingの変動を検討した。cytotoxicityは、Winn testおよびmixed lymphocyte tumor cell culture (MLTC) 後の<sup>51</sup>Cr-release法で判定した。リンパ節細胞のtrappingは、<sup>51</sup>Cr標識細胞を静脈内に投与し、20時間後の各臓器に分布した放射活性を測定することにより検討した。各実験で、移植後無処置の群およびsqualeneを腫瘍内に投与した群を対照とした。

#### [結果]

C57BL/6Nマウス-MC104腫瘍系において発現する抗腫瘍性免疫応答の変動を検討した結果、担癌7日の所属リンパ節（膝窩リンパ節）に著明なcytotoxicityが誘導されており、同脾細胞にも軽度のcytotoxicityが認められたが、担癌14日にはこれらのcytotoxicityが著しく低下していた。腫瘍を移植されたマウスの平均生存期間は18日であった。担癌14日の脾細胞は、Winn testにおいて腫瘍増殖促進的に、またMLTC後のcytotoxicity testではstimulator cellを含まずに5日間培養した後のeffector cellによる特異的なcytotoxicityに対して抑制的に作用しており、同脾細胞におけるsuppressor activityの増強がうかがわれた。担癌7日の所属リンパ節細胞による強力なcytotoxicityは、腫瘍に特異的で、同脾細胞を抗 $\theta$ 抗血清および補体で処理することにより、完全に消失した。担癌14日の所属リンパ節および脾には、腫瘍の転移は認められなかった。

*N. rubra*-CWSを腫瘍内に投与することにより、強力な腫瘍増殖抑制あるいは縮小効果が認められ明らかな延命効果がもたらされた。*N. rubra*-CWSを腫瘍内に投与することにより、移植後14日の腫瘍側膝窩リンパ節細胞のcytotoxicityは著しく回復されたが脾細胞のcytotoxicityは有意に回復されなかった。同リンパ節細胞のcytotoxicityは腫瘍に特異的で、抗 $\theta$ 抗血清および補体処理により消失した。同リンパ節細胞を<sup>51</sup>Crで標識し同様の局所免疫療法が施行されているマウスに移入すると、放射活性は腫瘍側膝窩リンパ節、腫瘍、脾に多く分布し、移入する細胞を抗 $\theta$ 抗血清および補体で処理することによりこの傾向は消失した。

組織学的所見では、*N. rubra*-CWSを腫瘍内に投与した群において、腫瘍側膝窩リンパ節のpara-cortical areaの増殖および腫瘍組織内への単核球の浸潤が明瞭に認められた。

#### [考察]

*N. rubra*-CWSの腫瘍内投与により、強力な抗腫瘍効果がもたらされるとともに、宿主においてすでに誘導されている腫瘍特異的抗腫瘍性免疫応答が増強され、cytotoxic T cellは所属リンパ節からさらに腫瘍部位へ集合することが示された。この事実は、*N. rubra*-CWSによる局所免疫療法が抗腫瘍効果を発揮する過程に、T cell-mediated cytotoxicityが密接に関与していることを示唆している。しかし脾に分布するcytotoxic T cellは、担癌の進行に伴って増強されているsuppressor cellによって作用発現を抑制されている可能性があり、局所免疫療法の効果を全身に波及させることの困難さがうかがわれた。局所免疫療法に引き続き維持療法を施行し、誘導されている抗腫瘍性免疫応答をさらに増強していくことが必要である。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は、近交系マウス腫瘍を用いて、Mycobacteria類縁菌*Nocardia rubra*の細胞壁骨格の腫瘍内投与による局所免疫療法が抗腫瘍効果を発現する過程においては、マクロファージによる非特異的な細胞障害のみならず、T cellによる腫瘍特異的抗腫瘍性免疫応答が重要な役割を果しているという可能性を強く示唆した。このことは、癌免疫療法の効果発現機構を解析するうえで新しい知見をもたらしており、学位授与に値する論文であると考えられる。