The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	絨毛癌細胞より産生される免疫抑制物質の解析
Author(s)	松崎, 昇
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33329
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

【34】

氏名・(本籍)	松崎　昇（まつざき　のぼる）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　6006　号
学位授与の日付	昭和58年3月25日
学位授与の要件	医学研究科　生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**絨毛癌細胞より産生される免疫抑制物質の解析**
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡　利之 (副査) 教授 倉智　敬一　教授 坂本　幸哉

論文内容の要旨

〔目　的〕

生体は細胞性免疫系と液性免液系で構成される免疫監視機構を作動させ，腫瘍細胞や自己の変異細胞を特異的に排除し，そのホメオスターシスを維持していると考えられる。しかし癌細胞は，生体の各種の免疫抑制機構を賦活化し，免疫監視機構から巧みに逃れて増殖すると考えられる。この担癌宿主に特有な免疫抑制機構を細胞レベルで解析する為に，本来理論的には父方の形質も表現し宿主にとってsemiallogeneicな関係にあるTrophoblastが癌化して容易に生体内を転移する性質を持つ絨毛癌をモデルとして用い，その細胞が産生する免疫抑制物質の性状とその物質が惹起する免疫応答の抑制機構を検討した。同時に正常胎盤やヒトの種々の癌細胞からの免疫抑制物質とも比較検討し，その物質が妊娠の成立と維持及び担癌宿主中の抗腫瘍排除機構の抑制に及ぼす役割を考察した。

〔方法ならびに成績〕

絨毛癌細胞GCH-1の培養上清は，ヒト及びマウスの各種のT細胞依存性免疫反応に添加すると抗原非特異的に抑制し，T細胞非依存性反応は抑制しない。その抑制現象を解析する為に，マウス及びヒトのリンパ球混合培養反応（MLR）とマウスのTNPキラーT細胞誘導系を主に用いて検討した。培養上清をMLRへ添加すると反応性T細胞の^{3}H-サイミジンの取り込みを抑制したが，キラーT細胞誘導系を利用した実験から，その上清中には2種類の免疫担当細胞に影響を与える因子が存在する事が明らかとなった。その1つは，リンパ球を非特異的に増殖させて培養状態を悪化させ，T細胞の反応性と生存率を低下させる性格の因子である。この因子による反応性の低下は真の免疫学的抑制現象とは考えられないので，培養上清を紫外線照射してこれを除去した。この処理後の上清中には反応

性T細胞を全く傷害することなく各種免疫反応を抑制する因子が存在し，その免疫学的性状に焦点を絞って免疫抑制機構を解析した。この抑制物質の活性はヒトMLRと共にマウスMLRにおいてもみられる。特にヒトMLRでは正常ヒト血清共存中ではその活性が減弱するが，ヒト血清よりγGを除去したものではこのような減弱がみられない事から，抑制物質がヒトγ-Globulinに親和性をもち，それにより不活化を受ける可能性が示唆された。そこでこの可能性を詳しく検討する意味でマウスMLRの系で，抑制物質を含む培養上清を家兎IgGで作成した免疫複合体（Immune complex）や家兎IgGをパパイン分解して作成した結晶化Fcフラグメントで吸収した所，予想通りその活性が吸収された。また抗体をペプシン分解して作成した$F(ab')_2$ immune complexには吸収されないので，この物質がFcγリセプター様物質である事がわかった。同様に正常Trophoblastの培養上清や種々のヒト癌細胞の培養上清中に存在する免疫抑制物質も，IgGのFc部分に親和性のあるFcリセプター様物質である事がわかり，これらは細胞の癌化や胎児化に伴い出現する極めて特異な物質であることが想定された。次にこの物質による免疫抑制機構を検索した。Fcγリセプター様物質を含む培養上清を各種免疫反応に添加するとその反応は抑制されるが，それと培養した脾細胞を添加しても抑制されるので，活性化された抑制性細胞を介した経路が明らかになった。この細胞を分画すると，ヒト末梢血では羊赤血球に結合する細胞群であり，マウスでは抗Thy 1.2と補体の処理に感受性を示す細胞群に属する事から，その細胞は抑制性T細胞（Suppressor T cell; Ts）である事が示唆された。更にこの細胞を単独に培養した上清にも免疫抑制活性を持つ因子が検出され，その細胞をヒトでは羊赤血球で，マウスでは抗Thy 1.2と補体で処理すると活性が消失するので，それは抑制性T細胞因子（Suppressor T cell factor; TsF）である。TsFとその誘導に用いたFcγリセプター様物質とは，種々の生物学的性状の比較や免疫化学的知見から両者の相違は明らかであり，単なる免疫抑制物質のcarry overではない。

〔総　　括〕

絨毛癌やその他のヒト癌細胞は免疫抑制物質を産生している。この抑制物質はIgGのFc部分に強い親和性を持つFcγリセプター様物質であり，正常胎盤の初期培養上清中にも検出された。この免疫抑制物質はリンパ球のT細胞に働きTsを誘導し，活性化されてTsFを産生し，そのTsFが反応性T細胞に働き，その活性化を抑制するというSuppressor circuitが明らかとなった。以上より癌細胞や正常Trophoblastから産生される免疫抑制物質が，担癌宿主や母体中の抑制性T細胞を活性化して，宿主の免疫監視機構を攪乱させて抗腫瘍排除機構を抑制し，又一方では母児間での妊娠維持機構を成立させるのに極めて重要な役割を果たす物質である事が細胞レベルで明らかにされた。

論文の審査結果の要旨

絨毛癌やその他のヒト癌細胞は免疫抑制物質を産生している。この抑制物質はIgGのFc部分に強い親和性を持つFcγリセプター様物質であり，正常胎盤の初期培養上清中にも検出された。この免疫

抑制物質はリンパ球のT細胞に働きTsを誘導し，活性化されてTsFを産生し，そのTsFが反応性T細胞に働き，その活性化を抑制するというSuppressor circuitが明らかとなった。以上より癌細胞や正常Trophoblastから産生される免疫抑制物質が，担癌宿主や母体中の抑制性T細胞を活性化して，宿主の免疫監視機構を攪乱させて抗腫瘍排除機構を抑制し，又一方では母児間での妊娠維持機構を成立させるのに極めて重要な役割を果たす物質である事が細胞レベルで明らかにされた点が秀れている。