



Title	担癌マウスにおける抗腫瘍活性についての研究 : NK細胞とCTLとの関連性について
Author(s)	滝田, 正亮
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33338
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)	滝田正義亮
学位の種類	歯学博士
学位記番号	第 6017 号
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 25 日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学臨床系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	担癌マウスにおける抗腫瘍活性についての研究 —NK 細胞と CTL との関連性について—
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義 (副査) 教授 淵端 孟 講師 小川 裕三 講師 高田春比古

論 文 内 容 の 要 旨

Natural killer (NK) 細胞は *in vitro* での細胞障害反応の研究中、正常対照に用いた未感作リンパ球が、ある種の腫瘍細胞に対して障害性を示すことにより発見されて以来、抗腫瘍監視機構の担い手として近年急速に関心が高められてきている。

一方、NK 活性と腫瘍抵抗性には相関がないという Chow らの報告や、NK 活性に感受性を有する腫瘍細胞のほとんどが *in vitro* の培養細胞系であるという事実は、抗腫瘍監視機構としての期待を疑問視するものである。しかし、もし、このような NK 細胞が Herberman らが考えているように T 細胞系に属するものであれば、担癌生体においても腫瘍特異的 T 細胞との関わり合いのもとに、抗腫瘍活性発現に重要な役割を演ずる可能性が生まれる。

そこで本研究では、CTL (Cytotoxic T lymphocyte; 細胞障害性 T リンパ球) 活性が著明に出現する宿主—腫瘍系において、NK 活性の経時的変動と CTL 活性の出現時期との関連性を検索することにより、担癌マウスにおける NK 活性の意義について検討した。

ポリオーマウィルス由来の可移植性腫瘍 PVT、およびその *in vitro* の株化細胞 PVM を同系の ddO 系マウスに移植して担癌モデルを作製し、担癌各時期のマウスより採取した脾臓リンパ球をエフェクター細胞として、実験を行った。NK 活性はマウス T リンパ腫細胞株 YAC-1 を標的細胞として ^{51}Cr 遊離試験により、CTL 活性はそれぞれの移植腫瘍細胞を標的細胞とした ^3H -プロリン法により測定した。

まず最初に、これら細胞障害活性の経時的変動を検索した。NK 活性は PVT 担癌マウスでは、移植後 2 日目でピークに達した後低下傾向を示し、6 日目には正常対照群以下に低下していた。PVM 担

癌マウスでは、3日目でピークに達した後10日目まで高い活性が持続しており、正常対照群以下に低下するのは14日目以後であった。一方、CTL活性は両担癌マウスとも、それぞれのNK活性が正常対照群以下に低下する時期より出現し始め、ともに21日目頃をピークにしていた。両担癌マウスでは、NK活性およびCTL活性の出現・変動時期には違いが認められるものの、腫瘍移植後一旦上昇したNK活性が低下し、それに続いてCTL活性が出現するという共通点が観察された。この結果にNK細胞がpre T細胞に属するという研究報告が多いことを考え合わせると、CTL活性の出現に先行したNK活性の低下は、NK細胞からCTLへと転換されるために起こったとも考えられる。

このような実験経過にもとずいて、次にNK細胞がCTLの前駆細胞としての役割を演ずる可能性について検索を進めた。

まず、抗腫瘍活性低下の原因として普遍化されつつあるサプレッサー機構の発現について検討した。すなわち、PVM担癌マウスでは移植後3日目で脾臓NK活性の強い上昇が観察出来ることを利用して、NK活性が正常対照群以下に低下する担癌14日目において、腫瘍再移植によるNK活性の反応性を検索したところ、初回移植時に匹敵する著明なNK活性の上昇が観察され、この時期におけるNK活性の低下は、担癌宿主のもつサプレッサー機構とは無関係であることが明らかになった。

次に、PVT担癌マウスにおいて移植直後より、マウスNK細胞に対する特異抗体である抗 asialo GM₁抗体を静注投与することにより、NK細胞を特異的に抑制しておき、NK細胞の障害がCTL活性の出現に及ぼす影響について調べた。NK細胞が障害された担癌マウスでは、対照の担癌マウスに比べ明らかにCTL活性も抑制されており、NK細胞がCTLの前駆細胞として存在している可能性を支持する結果が得られた。

他方、担癌時期の進行に伴いNK活性の低下しているマウス（CTL活性が出現している時期の担癌マウス）の脾臓リンパ球を、シアル酸分解酵素であるノイラミニダーゼで処理すると、NK活性は回復傾向を示したが、CTL活性は逆に低下傾向を示し、T細胞の分化成熟度の一つに考えられている細胞膜表面のシアル酸は、NK活性には抑制的で、CTL活性は逆にこれに依存性であることが示された。

更に、CTL活性が出現している時期の担癌マウスの脾臓リンパ球を抗 asialo GM₁抗体と補体で処理し、NK細胞を完全に除いた後に、上述のノイラミニダーゼ処理を行うと、新たなNK活性の出現が認められたが、正常対照に用いたマウスのリンパ球からは新たなNK活性の出現は認められなかった。

以上より、担癌マウスにおけるNK細胞は、CTLの前駆細胞としての役割を演じている可能性が示唆され、その分化過程には細胞膜表面のシアル酸が重要な因子として働いているものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は Polyoma virus由来のマウス腫瘍を用い、担癌宿主での cytotoxic T lymphocyte (CTL)

活性と Natural killer (NK) 活性との関連性を検索したものである。

その結果、担癌マウスにおけるNK細胞の少なくとも一部はCTLの前駆細胞としての役割を演じていること、さらにNK細胞よりCTLへの分化する過程には細胞膜表面のシアル酸が関与している可能性が示唆された。

以上の結果は、NK細胞の臨床的意義を解明する上で重要な知見である上に、腫瘍の治療応用の面からみても価値が高く、学位請求に値する優れた研究と認める。