



Title	抗癌化学療法剤による活性化マクロファージの誘導と、その機構の解析
Author(s)	進藤, 弘雄
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34668
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

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	進	藤	弘	雄
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6656	号	
学位授与の日付	昭和	59年	11月	30日
学位授与の要件	医学研究科	病理系専攻		
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	抗癌化学療法剤による活性化マクロファージの誘導と、その機構の 解析			
論文審査委員	(主査) 教授	松田	守弘	
	(副査) 教授	岸本	進	教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

(目的)

抗癌化学療法剤（以下、抗癌剤と略す）は、一般的に宿主免疫能を抑制することが知られているが、逆に、それを増強する現象も存在することが報告してきた。筆者らは、抗腫瘍性抗生物質であるマイトマイシンCを、ラット腹腔内に投与することにより、試験管内で腫瘍細胞溶解能を持つ腹腔マクロファージが、誘導されることを見出した。この現象の種属特異性と薬剤特異性を検討し、その誘導機序を調べる目的で、種々の作用機序の異なる抗癌剤をマウス腹腔内に投与し、得られた腹腔浸出細胞の、試験管内の腫瘍細胞溶解能をはじめとする、活性化マクロファージとしての諸機能について検討を加えた。また、マイトマイシンCを用いて、活性化マクロファージ誘導の機構についても検討を加えた。

(方法)

- (1) 動物：C57BL/6マウス、C3H/HeNマウスおよびCDF₁ (C57BL/6 × DBA/2) マウスを用いた。
- (2) 抗癌剤：マイトマイシンC (MMC), アドリアマイシン (ADM), サイクロフォスファマイド(CY), メソトレキセート (MTX) およびビンクリスチン (VCR) を用いた。
- (3) adherent cell monolayer の作製：マウスに抗癌剤を腹腔内投与し、経時的に腹腔洗滌して得られた腹腔浸出細胞を2時間培養後、プラスチック非粘着性細胞を洗滌除去し、adherent cell monolayer として用いた。
- (4) 腹腔浸出細胞の活性化の測定
 - (1) 腫瘍細胞溶解能：adherent cell monolayerに, ¹²⁵I - iododeoxyuridineで標識した腫瘍細胞を加

え、22時間培養し、上清中に放出された放射活性から、腫瘍細胞溶解能を算出した。

- (ロ) 代謝活性：adherent cell monolayerに、 $^3\text{H}-2-\text{deoxy-D-glucose}$ を加え、取り込まれた放射活性を測定した。
- (ハ) 貪食能：adherent cell monolayerに、 ^{51}Cr で標識した羊赤血球を加えて、取り込まれた放射活性を測定した。
- (ニ) Concanavalin Aによる脾細胞増殖に対する抑制能：adherent cell monolayerに、脾細胞およびconcanavalin Aを加え、72時間培養し、培養終了6時間前に、 $^3\text{H}-\text{thymidine}$ を加え、脾細胞に取り込まれた放射活性を測定した。

(結果)

- (1) MMC 3 mg/kgを腹腔内投与し、4日後に得られた腹腔浸出細胞に最も著明な腫瘍細胞溶解能が認められた。この活性を担う細胞は、エステラーゼ染色陽性で、形態的にマクロファージの特徴を示し、プラスチック粘着性であり、カラゲーナン処理により活性が消失した。また、2-DGの取り込み、羊赤血球の貪食能、およびマイトジエンによる脾細胞増殖の抑制能、すべてに亢進を示した。
- (2) 腫瘍細胞溶解能、2-DGの取り込み、および貪食能、すべての機能の亢進を示す腹腔浸出細胞を誘導した薬剤は、MMCとADMのみで、CYとMTXは、2-DGの取り込みと貪食能の亢進のみ、VCRは、貪食能の亢進のみを示した。
- (3) Concanavalin A 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ およびMMC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で処理した脾細胞の培養上清を、チオグリコレートで誘導したマクロファージに加えると、著明な腫瘍細胞溶解能の亢進を認めた。

(総括)

MMCをマウス腹腔内に投与することにより、腫瘍細胞溶解能を持つ腹腔浸出細胞が誘導された。この細胞は、種々の生化学的性状と形態的特徴から、活性化マクロファージであると考えられた。検討した抗癌剤のすべてで、若干の差はあるものの、活性化マクロファージの誘導が認められた。さらに、MMCによる活性化マクロファージの誘導には、リンパ球よりのMAF様物質が、関与している可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

一般に、抗癌剤は、抗癌作用以外に、免疫抑制作用を持つことが知られている。しかし、最近、ある種の抗癌剤では、逆に、免疫増強を発揮することが明らかとなり、注目されている。

本研究では、マイトイシンCを含む若干の抗癌剤は、細胞障害活性を持つ腹腔浸出細胞を誘導できることを見い出し、その細胞の同定、性状および誘導の機序を検討し、抗癌剤の新しい作用側面を明らかにしたものである。