OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ノカルディア・ルブラ細胞壁骨格免疫マウスにおける顆粒球ーマクロファージ前駆細胞の誘導とコロニー刺激因子の産生機構の解析
Author(s)	林, 清二
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34669
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

【28】

氏名・（本籍）	林（はやし）　清二（せいじ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第6822号
学位授与の日付	昭和60年3月25日
学位授与の要件	医学研究科　内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**ノカルディア・ルブラ細胞壁骨格免疫マウスにおける顆粒球ーマクロファージ前駆細胞の誘導とコロニー刺激因子の産生機構の解析**
論文審査委員	（主査） 教授　岸本　進 （副査） 教授　濵岡　利之　教授　垂井清一郎

論文内容の要旨

（目　的）

ノカルディア・ルブラ細胞壁骨格（N－CWS）は，非特異的免疫賦活剤として，癌患者の集学的治療に用いられ，生存率の改善が報告されている。抗腫瘍活性の誘導機構のうち，液性因子に関しては，各種リンフォカインの産生増強が，細胞性エフェクター機構としては，キラーT細胞，抗腫瘍性マクロファージ（Mφ）の誘導が，それぞれ重要視されている。

N－CWSは，臨床的に使用する場合，同一個体に頻回投与されることが多いが，N－CWSを頻回投与した場合の骨髄中の顆粒球－Mφ前駆細胞（CFUc）に対する影響や，CSF産生機構への影響については，知られていない。本研究では，N－CWSを頻回皮下投与したマウスのN－CWSに対する免疫反応性と，N－CWSを腹腔内投与した場合のCFUc数の増減と，CSF産生に関わる細胞，およびその相互作用について検討を加えた。

（方　法）

1）C3H／HeNマウスの背部皮下に100 μg のN－CWSを3回投与した（免疫マウス）。対照として，同週令の無処置マウスを用いた（対照マウス）。

2）マウス脾細胞から，Lympholyte M によって，全単核球画分，ナイロンファイバーカラムを2回通過させたT細胞画分，プラスチック・プレート付着性のMφ画分を得た。

3）全単核球画分は，抗Lyt 1.1あるいは抗Lyt 2.1単クローン抗体，および補体処理により，それぞれの表面マーカーを保有する細胞群を除去した。

4）各細胞画分は，10 μg／mℓ のN－CWSと共に培養し，48時間後に上清を回収し5倍濃縮した。

5） CSF 活性の測定，およびCFUc 数の測定は， 各細胞培養上清，マウス血清L細胞培養上清をCSF として，正常あるいは免疫マウス骨髄細胞に加えて，軟寒天一層法培養により生じたコロニー数を算定した。

6） 各細胞培養上清のＩＬ－１活性の測定は Mizel らの方法に準じて行った。

（成　　績）

1） 対照マウスにＮ－CWS を腹腔内投与すると，血清 CSF 活性は，６時間後をピークとして，CFUc 数は，24時間後をピークとした，それぞれ，一過性の上昇を認めた。

2） Ｎ－CWS ３回皮下投与マウスは，脾細胞の幼若化反応と足蹠反応によってＮ－CWS に対する細胞性免疫が成立していることが認められた。このような免疫マウスにＮ－CWS を腹腔内投与すると，６時間後をピークとし，1）における対照マウス CSF 活性より高い血清 CSF 活性の上昇を認めた。CFUc 数は 1）における対照マウス CFUc 数に比べ，24ないし48時間後に著しい増加を認めた。

3） 免疫マウス全単核球をＮ－CWS と共に培養した上清中には，対照マウス全単核球培養上清に比べ，有意に高いSCF活性が認められた。一方，Ｎ－CWS 非存在下の免疫あるいは対照マウス全単核球培養上清中には，ほとんどCSF 活性は認められなかった。

4） 免疫マウス脾細胞を，Ｍφあるいは Ｔ細胞に分画して，それぞれをＮ－CWS と共に培養すると，ＣＳＦ 産生は著しく低下し，両細胞画分を再構成すると，ＣＳＦ 産生の回復が認められた。さらに，免疫マウスＴ細胞を，免疫あるいは対照マウスＭφとともに培養すると，いずれの培養上清中にも，高値の CSF 活性が認められたが，両上清中の活性値には有意差が認められなかった。

5） 免疫マウスＴ細胞を，Ｍφとともに培養した CSF 産生の上昇は，Ｍφの代わりに，Ｍφの培養上清，あるいは，Ｍφ様細胞株である J774 細胞株培養上清を加えても再現された。

6） 5）において，免疫Ｔ細胞にＣＳＦ産生を促すことができたＭφあるいはＪ774 細胞株培養上清中には，高いＩＬ－１活性が認められた。

7） ＣＳＦ の主な産生細胞は，Lyt 1.1＋とLyt 2.1＋ 細胞であった。

（総　　括）

免疫マウスにＮ－CWS を再投与すると，高活性のＣＳＦが血清中に検出され，CFUc の増加を認めた。免疫マウス脾細胞によるＣＳＦ産生には，ＭφとＮ－CWS 感作Ｔ細胞およびＮ－CWS の共存が必要であった。ＣＳＦの主な産生細胞はLyt 1.1＋ および Lyt 2.1＋ のＮ－CWS 感作Ｔ細胞であった。

論文の審査結果の要旨

ノカルディア・ルブラ細胞壁骨格（Ｎ－CWS ）は，biological response modifier として癌免疫療法に用いられ，その有効性が知られている。その抗腫瘍作用はマクロファージの活性化，キラーＴ細胞誘導の増強などが考えられている。

本研究ではＮ－ＣＷＳ が顆粒球ーマクロファージ前駆細胞の生成を増強し，コロニー刺激因子（CSF）産生を亢進させることを明らかにし，さらにCSF産生の細胞性機序を解析したものである。