



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-マクロファージ前駆細胞の誘導とコロニー刺 激因子の产生機構の解析
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 清二
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・ルブロ細胞壁骨格免疫マウスにおける顆粒球-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 濱岡 利之 教授 垂井清一郎

論文内容の要旨

(目的)

ノカルディア・ルブロ細胞壁骨格 (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、各種リソ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 単クローニング抗体、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-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。