

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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・（本籍）	はやし 林	せい 清	じ 二
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 8 2 2	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-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 (M ϕ) 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-M ϕ 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 μ g 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クラムを 2 回通過させたT細胞画分、プラスチック・プレート附着性のM ϕ 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 μ g/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 CFU_c 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, CFU_c 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。CFU_c 数は 1) における対照マウス CFU_c 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, M ϕ 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 M ϕ 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, M ϕ とともに培養した CSF 産生の上昇は, M ϕ の代わりに, M ϕ の培養上清, あるいは, M ϕ 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 M ϕ 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, CFU_c の増加を認めた。免疫マウス脾細胞による CSF 産生には, M ϕ 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。