

Title	腫瘍細胞の消化管内投与により誘導される腫瘍特異的免疫抑制とその機構解析
Author(s)	橋本, 豪
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/34747">http://hdl.handle.net/11094/34747</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名・(本籍)	はし 橋	もと 本	つよし 豪
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 5 8 2	号
学位授与の日付	昭和 59 年 8 月 6 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	腫瘍細胞の消化管内投与により誘導される腫瘍特異的免疫抑制とその機構解析		
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡 利之		
	(副査) 教授 岸本 進 教授 森 武貞		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

担癌生体において宿主免疫能が抑制されていることはよく知られている。一方、これまで種々の抗原を経口投与することにより抗原特異的な免疫寛容が誘導されることが報告されている。以上の事実を考え合わせ、消化管の癌においても、多量の腫瘍抗原が消化管内に散布され免疫寛容が誘導されるのではないかと考え、そのモデルとして X 5563 腫瘍細胞を経口的に同系マウスに投与したところ、その後の適切な免疫操作にもかかわらず X 5563 に対して免疫が誘導できず、X 5563 に腫瘍に特異的な免疫寛容になっていることが以下の実験によって明らかとなった。

1. In vivo腫瘍中和反応
2. 腫瘍抗原に対する遅延型過敏反応
3. In vitro細胞傷害性 T 細胞反応

#### (方法ならびに成績)

マウスは 7～9 週令の C 3 H/HeN を用い、腫瘍は、C 3 H/He 由来の X 5563 骨髄腫と MH 134 肝癌を用いた。C 3 H/HeN マウスに X 5563 又は MH 134 生細胞を  $1 \times 10^6$  個背部皮内に注射した後、1 週間後に腫瘍切除を行うとこのマウスは注射された腫瘍に対して免疫抵抗性を獲得する。このマウスを免疫マウスとした。この処置を行う前に胃管チューブを用いて腫瘍細胞を消化管内投与し(前処置)、免疫抵抗性獲得への影響を調べた。

1. X 5563 腫瘍細胞の消化管内前投与による腫瘍特異的免疫能誘導に対する抑制効果

(方法) 上記免疫マウスの脾細胞エフェクター細胞として X 5563 又は MH 134 腫瘍細胞と一定の割合で

混じ、正常同系マウスの背部皮下に接種し、経時的に腫瘍の直径を測定した (Winn assay)。

(結果) a) 前処置として X 5563 腫瘍を  $1 \times 10^8$  個/日 4 日間経口投与を行ったマウスでは何ら腫瘍抵抗性が誘導できないことが Winn assay により明らかとなった。

b) X 5563 腫瘍細胞の代わりに同系の MH 134 腫瘍細胞を経口投与したところ、その後の X 5563 腫瘍に対する免疫能誘導には何ら影響を与えず、逆に X 5563 腫瘍細胞の経口投与はその後の MH 134 腫瘍に対する免疫能誘導にも何ら抑制効果を示さないことから腫瘍の経口投与によって誘導される免疫寛容は腫瘍特異的であることが示された。

c) この免疫寛容を誘導するためには経口投与する腫瘍細胞数は  $1 \times 10^8$  個以上を必要とし、4 日間以上の連続投与を要することが明らかとなった。

## 2. X 5563 腫瘍細胞の消化管内投与による腫瘍特異的遅延型過敏反応 (DTH 反応) 及び細胞傷害性 T 細胞性反応 (CTL 反応) への影響

(方法) DTH 反応; 上記免疫マウスの足蹠皮内にマイトマイシン C 処理した X 5563 腫瘍を惹起注射し、24 時間後の足蹠の腫瘍を測定することによって表わした。キラー細胞の誘導 (CTL 反応); 免疫マウスの脾細胞を MMC 処理した腫瘍細胞と共に培養し、培養細胞の細胞傷害能を  $^{51}\text{Cr}$ -release 法により測定した。

(結果)  $1 \times 10^8$  個の X 5563 腫瘍細胞を経口投与行なった後、免疫操作を施したマウスの脾細胞を *in vitro* で X 5563 腫瘍細胞で刺激したところ、経口投与されなかった群の脾細胞からの有意のキラー T 細胞活性の誘導に比し、全くキラー T 細胞が検出されないことがわかった。次に前処置後免疫操作を施したマウスの足蹠内に MMC 処理した X 5563 腫瘍を注射し、足蹠の腫瘍を測定したところ足蹠の腫瘍は著明に抑制され、DTH 反応においても経口投与を受けたマウスが免疫寛容におちいていることが明らかとなった。

## 3. 消化管内前投与による免疫能誘導における抑制性細胞の関与

(方法) X 5563 腫瘍の経口投与を受けたマウスの脾細胞を正常同系マウスの尾静脈より移入し、その後このマウスに免疫操作を行なった。

(結果) 細胞移入を受けたマウスは対照群と同程度の抗腫瘍免疫が誘導され、少なくとも脾細胞中には免疫寛容を誘導する抑制性細胞が存在しないことがわかった。

### (総括)

X 5563 腫瘍細胞を経口的に投与すると、その後の免疫操作にもかかわらず腫瘍特異的免疫寛容に陥る事が明らかにされた。腫瘍の経口投与によっても腫瘍の静脈内投与と同様に腫瘍特異的な免疫寛容が誘導されることは消化管の癌において同様の機構で免疫抑制がおこっている可能性が示唆され、本実験系はそのような宿主免疫監視機構をエスケープするメカニズムの解析に有用な実験系を与えるものと思われる。

## 論文の審査結果の要旨

腫瘍細胞を消化管内投与すると、腫瘍特異的免疫寛容に陥いる事が明らかにされた。

この事は、消化器の癌において同様の機構で免疫抑制がおこっている可能性が示唆され、本実験系はそのような宿主免疫監視機構をエスケープするメカニズムの解析に有用な実験系を与えるものと考えられる。

又、本実験系は、消化管及び肝・門脈系の宿主全体の免疫系へ与える特殊な影響についての解析に対してひとつの道を与えた。