Osaka University Knowledge Archive

Title	抗腫瘍免疫のin vivoエフェクター機構の解析
Author(s)	福澤, 正洋
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35019
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【48】

氏名・（本籍）	福澤正洋（ふくざわ まさひろ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7041 号
学位授与の日付	昭和60年12月2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	**抗腫瘍免疫のin vivoエフェクター機構の解析**
論文審査委員	（主査） 教授 岡田 正 （副査） 教授 濵岡 利之　教授 川島 康生

論文内容の要旨

（目　的）

ほとんどの実験動物腫瘍は，その細胞表面上に腫瘍関連移植抗原（TATA）を有しており宿主は個々のTATAに対し種々の形のエフェクター機構（細胞破壊機構）を示すことが明らかにされてきた。そのなかにあってキラーT細胞がallograft immunityのみならず腫瘍細胞拒絶においても主なるエフェクターであると考えられてきた。しかしながら従来の抗腫瘍免疫応答のエフェクター機構の解析は，主にin vitro cytotoxicity testによりなされたものであり，その結果がin vivoでの腫瘍拒絶の機構を実際に反映しているものであるか否かの重要な問題が未解決である。本研究では，抗腫瘍免疫のin vitro effector機構の解析で，キラーT細胞（CTL）が証明されているX 5563腫瘍系及び腫瘍特異抗体が証明されているMH 134腫瘍系の2つの異なる腫瘍系においてin vivo effector細胞の同定とその作用機構の解析を行なった。

（方　法）

マウス：6－9週令のC3H／HeN（♀）を用いた。腫瘍：C3H／He由来 X5563骨髄腫及びMH 134肝癌を用いた。

抗腫瘍免疫マウスの作製：C3H／HeNマウスにX5563，MH 134生細胞を1×10^6個皮内に注射し，1週間後に腫瘍切除を行ない，更に1週間後再発のない事を確認の上，1×10^5個の生細胞で攻撃接種を試み，接種に耐えたマウスを免疫マウスとした。

免疫細胞の処理：①monoclonal anti-Thy-1.2＋補体（C），anti-Lyt-1.1＋C，又はanti-Lyt-2.1＋C。②nylon wool column passing。

腫瘍中和実験（Winn assay）：免疫脾細胞とX 5563又はMH 134生細胞と一定の割合で混合し，正常C3H／HeNマウスに皮内注射を行ない，腫瘍増殖をその直径を測定する事により表わした。

Bマウスの作製：C3H／HeN 6週令にて胸腺摘出し，翌日Rabbit抗マウス胸腺細胞血清（ATS）を腹腔内注射し，更に2週間後，致死線量である850 RX線照射後，T細胞を除去された同系骨髄細胞でre-constituteし，2週間後実験に用いた。

抗腫瘍CTL応答：免疫脾細胞5×10^6個と腫瘍細胞1×10^5個とを5日間培養し，^{51}Cr遊離法（4時間）にて測定した。

遅延型過敏症（DTH）反応：マウス足蹠皮内に腫瘍細胞で惹起し，注射後24時間の腫脹で表わした。

（結　果）

1）X 5563腫瘍系における中和実験で，免疫細胞は強い腫瘍中和活性を示す。これら免疫細胞をanti-Thy-1,2＋C又はanti-Lyt-1,1＋Cで処理すると中和活性は完全に消失するのに対し，anti-Lyt-2,1＋C処理によっては中和活性に何らの影響も与えなかった。以上よりX 5563腫瘍系におけるin vitro effector機構はCTLであるのに対し，in vivo中和実験で活性を示す細胞はLyt-1^+2^-T細胞である事が判明した。2）MH 134腫瘍系における中和実験においては，免疫細胞をanti-Thy-1,2＋Cで処理すると中和活性が完全に消失するのに対し，nylon wool columnでT細胞enriched分画を用いると，より強い中和活性が観察された。この結果よりMH 134腫瘍系では腫瘍特異抗体がin vitroで証明されるが，in vivoでは，T細胞が腫瘍増殖抑制活性発現に重要である事が判明した。次に免疫細胞をanti-Lyt-1,1＋C，anti-Lyt-2,1＋Cで処理したところ，前者では中和活性が完全に消失したのに対し，後者ではその中和活性に全く影響を与えなかった。従ってMH 134腫瘍系においても，X 5563腫瘍系と同様，Lyt-1^+2^-T細胞がin vivo effectorとして重要であり，またその活性は腫瘍特異的であることが明らかとなった。3）次にCTLがin vitroの解析で証明されるX 5563腫瘍系でLyt-1^+2^-T細胞がその抗腫瘍効果発現に宿主の正常T細胞（CTL前駆細胞を含む）を必要とするか否かを検討するため，T細胞を欠如したBマウスに抗X 5563免疫細胞を移入後，X 5563生細胞を攻撃接種した。その結果，無処理免疫細胞移入群，及びLyt-1^+2^-T細胞分画移入群は強い腫瘍抵抗性を示すのに対し，anti-Thy-1,2+C処理細胞移入群及びLyt-1^-2^+分画移入群においては正常脾細胞移入群と同程度の腫瘍増殖を認め，抗腫瘍効果はみられなかった。従ってBマウスを用いたsystemic adoptive transferの系でもLyt-1^+2^-T細胞がin vivo腫瘍排除にcriticalな役割を果たし，またこの抗腫瘍Lyt-1^+2^-T細胞の効果は腫瘍特異的であった。4）更に重要な事は，抗腫瘍Lyt-1^+2^-T細胞を移入し腫瘍抵抗性を示したBマウスは強い抗X 5563 DTH反応を示すのに対し，全くCTL活性を示さず，in vivo腫瘍抵抗性はCTLの誘導能と必ずしも相関しないことがわかった。

（総　抗）

1）in vitroの解析においてX 5563腫瘍系ではCTLが，MH 134腫瘍系では腫瘍特異抗体が証明されている2つの腫瘍系を用いて，in vivo effector機構を解析した。その結果，両腫瘍系ともにLyt-1^+2^-T細胞が腫瘍抵抗性賦与に中心的役割を果たしていることがわかった。

2）更にBマウスを用いたsystemic adoptive transferの系においてもin vivo腫瘍拒絶はCTL誘導

能を有さないLyt−$1^{+}2^{-}$T細胞集団によって担われていること，その抗腫瘍効果は腫瘍特異的であること，更にはLyt−$1^{+}2^{-}$T細胞の効果発現には宿主CTL前駆細胞よりのCTL生成を必ずしも必要としないことが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

本論文は抗腫瘍免疫のin vitroエフェクター機構の解析にて異なるエフェクターが証明されている2つの腫瘍系を用いて，in vivoエフェクター機構を解析し，両腫瘍ともに腫瘍特異的Lyt−$1^{+}2^{-}$T細胞が腫瘍抵抗性賦与に中心的役割を果たしていることを明らかにした。

これは抗腫瘍免疫増強の誘導ひいては癌特異免疫の確立を考える上に有用な情報を提供するものと思われる。