



|              |  |
|--------------|--|
| 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          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35019">https://hdl.handle.net/11094/35019</a>  |
| 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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                          |      |    |    |
|---------|--------------------------|------|----|----|
| 氏名・(本籍) | ふく                       | さわ   | まさ | ひろ |
| 学位の種類   | 福                        | 澤    | 正  | 洋  |
| 学位記番号   | 医                        | 学    | 博  | 士  |
| 学位授与の日付 | 第                        | 7041 | 号  |    |
| 学位授与の要件 | 昭和60年12月2日               |      |    |    |
| 学位論文題目  | 学位規則第5条第2項該当             |      |    |    |
| 論文審査委員  | 抗腫瘍免疫のin vivoエフェクター機構の解析 |      |    |    |
| (主査)    | 教 授 岡田 正                 |      |    |    |
| (副査)    | 教 授 濱岡 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 X 5563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 $1 \times 10^6$ 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、 $1 \times 10^5$ 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 + 標本 (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 C 3 H / 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：C 3 H / 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  $5 \times 10^6$  個と腫瘍細胞  $1 \times 10^5$  個とを 5 日間培養し、 $^{51}\text{Cr}$  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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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るなかった。従って MH 134 腫瘍系においても、X 5563 腫瘍系と同様、Lyt-1<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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事が明らかとなった。3) 次に CTL が in vitro の解析で証明される X 5563 腫瘍系で Lyt-1<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>-</sup> 2<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>+</sup> 2<sup>-</sup> 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<sup>+</sup>2<sup>-</sup>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<sup>+</sup>2<sup>-</sup>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<sup>+</sup>2<sup>-</sup>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有用な情報を提供するものと思われる。