

Title	インターロイキン1 (IL1) 投与によるin vivo抗腫瘍免疫応答並びに抗腫瘍抵抗性の誘導増強効果の検討
Author(s)	泉, 裕
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35217
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

【3】

氏名・(本籍)	いづみ 泉	ゆたか 裕
学位の種類	医	学 博 士
学位記番号	第	7 1 9 4 号
学位授与の日付	昭 和 61 年 3 月 25 日	
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当	
学位論文題目	インターロイキン1 (IL1) 投与による <i>in vivo</i> 抗腫瘍免疫応答並びに 抗腫瘍抵抗性の誘導増強効果の検討	
論文審査委員	(主査) 教 授 濱岡 利之 (副査) 教 授 坂本 幸哉 教 授 北村 幸彦	

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

インターロイキン1 (IL1) やインターロイキン2 (IL2) などのインターロイキンが免疫担当細胞間相互作用の分子機構を担っている事が種々の *in vitro* 実験系で明らかとされてきた。しかしその機構が *in vivo* では実際どの程度作動しうるのかは不明であり、今後インターロイキンを抗腫瘍免疫に応用していくためにもその *in vivo* での効果を明らかにする事が必須である。そこで本研究ではIL1を担癌マウスへ投与し *in vivo* 抗腫瘍免疫応答及び *in vivo* 抗腫瘍抵抗性の誘導の増強を検索した。

(方 法)

マウス：6 - 9 週令のC3H/HeN(♀) を用いた。

腫瘍：C3H/HeN由来 X 5563 骨髄腫及びMH 134 肝癌を用いた。

IL1：IL1 sourceとしてmurine macrophage cell lineをlipopolysaccharide (LPS) で刺激して得た培養上清 (80U/ml) を用いた。さらにこの培養上清をUltrogel AcA 54カラムでゲル透過して得た、IL1 活性が最大のピークを示す分子量18000 - 20000 のfractionをsemi-purified IL1 として用いた。

IL1 の *in vivo* 投与と腫瘍移植：C3H/HeNマウスの背部皮下へX 5563 生細胞 1×10^6 個移植し、翌日よりIL1 を腫瘍周囲皮下へ0.4 α 又は腹腔内へ1 α それぞれ5日間投与し、8日目の局所リンパ節細胞又は脾細胞を取り出しeffector細胞とした。

effector細胞の処理：monoclonal anti-Thy-1.2 + 補体 (C) , anti-Lyt-1.1 + C又はanti-Lyt-2.1 + C の処理を行った。

遅延型過敏症 (DTH) 反応：正常マウス足蹠皮下へeffector細胞と腫瘍細胞を混合接種して惹起し、

注射後24時間の腫脹で表わした。

腫瘍中和実験 (Winn assay) : effector細胞と X 5563 又は MH 134 生細胞を一定の割合で混合し、正常 C3H/HeN マウスに皮内注射を行い、腫瘍増殖をその直径を測定する事により表わした。

(結 果)

1) 腫瘍特異的DTH反応で検出されるIL 1 投与によるin vivo抗腫瘍免疫応答の誘導の増強: 担癌マウスの局所リンパ節細胞を用いてDTH反応が惹起可能である事はすでに明らかであるが、本研究ではその反応がほとんど出ない条件で実験を行った。その結果、IL 1 を皮下又は腹腔内へ投与した X 5563 担癌マウスの局所リンパ節あるいは脾細胞と刺激抗原 X 5563 を用いたDTH反応はIL 1 非投与の場合に比し著明な増強が認められる事、またこの反応の増強はコントロール腫瘍として用いた同系のMH 134 で刺激した時には何ら認められなかった事より X 5563 特異的である事が明らかとなった。またこの増強されたDTH反応はeffector細胞を種々の抗体+補体で処理した結果Lyt 1⁺ 2⁻T細胞でmediateされる事が判明した。

2) Winn assayで検出されるIL 1 投与によるin vivo抗腫瘍抵抗性の誘導の増強: IL 1 非投与又はIL 1 投与 X 5563 担癌マウスの局所リンパ節細胞と X 5563 生細胞を一定の割合で混合し正常マウスへ接種して腫瘍の増殖を検索したところ、IL 1 非投与群では不完全な腫瘍中和活性が認められるにすぎないのに対し、IL 1 投与群では皮下又は腹腔内いずれの投与方法によっても完全な腫瘍中和活性の誘導が認められた。またこの増強された腫瘍中和活性はMH 134 腫瘍細胞の増殖抑制に対しては何ら効果を示さない事から X 5563 特異的である事が明らかとなった。またIL 1 投与担癌マウスの局所リンパ節細胞を種々の抗体+補体で処理して同様にWinn assayを行った結果、Lyt 1⁺ 2⁻T細胞がin vivo anti-tumor protective effectorとして重要である事が明らかとなった。さらにIL 1 sourceとして用いてきたIL 1 を含む培養上清をAcA54カラムでゲル濾過し、IL 1 活性が最大のピークを示す分子量 18000 - 20000 のfraction (これはMizelらの報告によるIL 1 の分子量と一致している。) を担癌マウスへ投与したところ、これまで用いてきた培養上清IL 1 標品投与によるのと同様の強い腫瘍中和活性の誘導がこのsemi-purified IL 1 投与によって認められた。

(総 括)

IL 1 はin vitroでの免疫応答への効果のみならず、本研究で明らかとなった様にin vivoで腫瘍局所リンパ節を中心とする免疫臓器における、Lyt 1⁺ 2⁻T細胞でmediateされる抗腫瘍免疫応答並びに抗腫瘍抵抗性の誘導の増強を惹起できる事が明らかとなり今後IL 1 を用いた抗腫瘍免疫療法の可能性を示唆するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

インターロイキンを抗腫瘍免疫に応用していくためには、そのin vivoでの効果を明らかにする事が必須である。

本論文はインターロイキン1 (IL1) を投与した担癌マウスのリンパ節細胞または脾細胞を用いて、*in vivo*抗腫瘍免疫応答並びに抗腫瘍抵抗性の誘導を検索し、IL1の効果を検討したものである。

その結果、IL1の投与によりいずれも著明に増強される事が明らかとなり、今後IL1を用いた抗腫瘍免疫療法の可能性を示唆する点で本研究の意義は大きい。