

Title	ウイルス反応性ヘルパーT細胞による抗腫瘍特異免疫の増強 III. in vivo抗腫瘍免疫の増強における腫瘍特異的Lyt-1+ 2-T細胞の関与
Author(s)	吉岡, 貴幸
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35225
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)	よし	おか	たか	ゆき
	吉	岡	貴	幸
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7 2 3 0	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	ウイルス反応性ヘルパー T 細胞による抗腫瘍特異免疫の増強 Ⅲ. in vivo 抗腫瘍免疫の増強における腫瘍特異的 Lyt-1 ⁺ T T 細胞の関与			
論文審査委員	(主査)			
	教授	吉田	博	
	(副査)			
	教授	濱岡	利之	教授 坂本 幸哉

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

我々はこれまで vaccinia virus (以下 V.V.) で感作することにより V.V. 反応性ヘルパー T 細胞が誘導されること、及び V.V. 反応性ヘルパー T 細胞存在下で宿主を V.V. 感染同系腫瘍細胞にて免疫することにより強力な抗腫瘍特異免疫の誘導が可能であることを示してきた。こうして抗腫瘍免疫を獲得したマウスは、in vitro の assay 系において、X 5563 腫瘍系ではキラー T 細胞の誘導が、MH 134 腫瘍系では抗腫瘍抗体の産生が、それぞれ増強されていることが明らかにされてきた。一方最近では in vivo における抗腫瘍免疫の effector 機構として、キラー T 細胞や抗腫瘍抗体よりも、むしろ DTH type の Lyt-1 型 T 細胞の重要性が注目されている。そのような状況のもとで、本研究は V.V. 反応性ヘルパー T 細胞を用いた T-T 細胞間協同作用によりその誘導が増強される抗腫瘍免疫において、如何なる in vivo effector の誘導が増強されているのかを解析することを目的とし、その結果を in vitro で検出された effector 機構の解析と比較検討した。

(方 法)

マウス：雌の C3H/HeN マウス 7~13 週令を用いた。腫瘍細胞：C3H/He 系由来の X 5563 骨髄腫及び MH 134 肝癌を用いた。V.V. の感染：腫瘍細胞を MOI (Multiplicity of Infection) 1~10 で V.V. と混合し、37°C で 4 時間 incubate した。抗腫瘍免疫誘導の操作手順：150 R X 線照射した C3H/HeN マウスに V.V. (池田株) 1×10^7 PFU (plaque forming unit) を接種して感作し、3 週後 10^7 個の V.V. 感染 X 5563 或いは MH 134 腫瘍細胞 (Mitomycin C 処理) で 3~5 回免疫した。足蹠反応：免疫マウスの後肢足蹠に腫瘍細胞 10^6 個を惹起注射し、24 時間後の腫脹した足蹠の測定値と注射前の値の差で表わした。

腫瘍中和試験 (Winn assay) : 上記免疫マウス脾細胞をeffector cellとしてX 5563 又はMH 134 腫瘍生細胞と混合した後、正常C3H/HeNマウスの背部皮内に注射した。腫瘍の増殖はその長径を測定することにより表わした。免疫細胞の処理: effector cellを①抗Thy 1.2 + 補体, ②Nylon wool column Passing, ③抗Lyt 1.1 + 補体, ④抗Lyt 2.1 + 補体, にて処理後、Winn assayに供した。

(結 果)

1) V.V.感作後に、V.V.感染 X 5563 腫瘍細胞にて免疫され、強い抗腫瘍免疫を獲得したマウス脾細胞中には、その後in vitroでの X 5563 腫瘍細胞の刺激で生成されるような抗 X 5563 キラー T細胞活性の誘導が増強されていた。しかし免疫マウスから抗 X 5563 腫瘍特異抗体は検出されなかった。一方同様な免疫操作によってMH 134 に対する抗腫瘍免疫を獲得したマウス血清中には抗腫瘍特異抗体が認められたが、このような免疫マウスには抗MH 134 キラー活性の誘導は全く検出されなかった。以上の如く in vitroのeffector機構解析では、二つの腫瘍系で選択的なeffectorの誘導が見られたのに対し、両腫瘍系ともに免疫マウスにおける足蹠反応は強い遅延型過敏症 (DTH) 反応を示した。

2) 二つの腫瘍系における免疫マウス脾細胞をeffectorとしたWinn assayにより、in vivoにおける腫瘍抵抗性を検索した。対照の正常マウス脾細胞に比し、免疫マウス脾細胞は腫瘍の増殖を完全に中和抑制した。しかも両腫瘍系において誘導されたin vivo中和活性は腫瘍特異的であった。即ち X 5563 免疫マウス脾細胞はMH 134 の増殖には全く影響を与えず、逆にMH 134 免疫マウス脾細胞はMH 134 の増殖のみを抑制した。

3) 次に X 5563 腫瘍系においてin vivo中和活性を担うeffector cellの性状を検索した。その結果、中和活性はeffector cellを抗Thy 1.2 抗血清 + 補体で処理することにより消失し、Nylon Wool Column を通過させてT細胞をenrichすることにより増強された。更に抗Lyt 1.1 抗血清 + 補体で処理することにより中和活性は消失するのに対し、抗Lyt 2.1 抗血清 + 補体処理によっては影響を受けなかった。従ってV.V.反応性ヘルパー T細胞を用いて増強された抗腫瘍免疫におけるin vivo effector機構は、Lyt-1 型のT細胞によって担われていることが明らかとなった。

(総 括)

V.V.反応性ヘルパー T細胞を用いたin vivo抗腫瘍免疫の活性化機構に関連して、V.V.反応性ヘルパー T細胞存在下でTNP修飾正常脾細胞にて免疫されたマウスには、TNP基特異的なDTH反応が増強されること、更にこの増強がV.V.反応性のLyt-1型ヘルパー T細胞によってもたらされることが明らかにされている。V.V.反応性ヘルパー T細胞を用いて増強されるin vivoでのeffector cellがLyt-1型T細胞であることを考え合わせると、DTH反応における活性化機構と同様に、Lyt-1型T細胞間の協同作用によって腫瘍抵抗性が増強されるものと考えられる。これまでT-T細胞間協同作用を応用した抗腫瘍免疫の誘導増強はヘルパー T細胞がキラー T細胞の生成を増強することによるものと考えられてきたが、本研究よりヘルパー T細胞がLyt-1型のT細胞の誘導増強を行なうことがin vivo免疫抵抗性増強の本質的な部分であると結論される。

論文の審査結果の要旨

本論文はvaccinia virus反応性ヘルパー T細胞を用いた抗腫瘍免疫増強法により誘導増強され、実際に in vivoでの腫瘍排除に関わるエフェクター機構を解析した。その結果、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つの腫瘍系において、両腫瘍系ともに腫瘍特異的Lyt-1⁺2⁻T細胞がin vivoにおける腫瘍抵抗性賦与に中心的役割を果たしていること、並びにヘルパー T細胞がこのLyt-1⁺2⁻T細胞の生成の誘導増強を行なうことがin vivo免疫抵抗性増強の本質的な部分であることを明らかにした。

これは抗腫瘍免疫増強の誘導機構、ひいては癌特異免疫の確立を考える上に有用な知見を提供するものと考えられる。