



Title	担癌マウスの免疫監視機構におけるサプレッサーマクロファージの意義
Author(s)	藤井, 隆
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35715">https://hdl.handle.net/11094/35715</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	藤井	隆
学位の種類	医学	博士
学位記番号	第	7796号
学位授与の日付	昭和	62年5月11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	担癌マウスの免疫監視機構におけるサプレッサー・マクロファージの意義	
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進	
	(副査) 教授 北村 旦 教授 濱岡 利之	

### 論文内容の要旨

#### [目的]

担癌状態においては腫瘍特異的免疫が成立しているにもかかわらず、腫瘍は増大する。この腫瘍が宿主の免疫監視機構をエスケープするメカニズムには、液性抑制因子とサプレッサーT細胞やサプレッサー・マクロファージ(Mφ)などの抑制性細胞因子が関与するとされている。サプレッサーMφは動物のみならずヒトの担癌状態においても存在が知られているが、これまでその存在の証明と作用機序の解析はほとんどin vitroにおける免疫反応の抑制により成され、in vivoにおいてサプレッサーMφが真に宿主の抗腫瘍免疫を抑制し腫瘍のエスケープメカニズムに関与するか否かについては明確にされていない。本研究ではC3H/HeマウスのX5563骨髄腫の系を用いて、腫瘍に対する宿主の免疫監視機構におけるサプレッサーMφのin vivoでの意義を明らかにすることを目的とした。

#### [方法ならびに成績]

雄C3H/Heマウスに同系X5563骨髄腫細胞 $5 \times 10^5$ 個を皮内移植後14~16日のマウスを担癌マウスとした。腫瘍移植後7日目に腫瘍を切除し、1~2週後にマイトイシンC処理X5563細胞(MMC-X5563) $10^7$ 個を足蹠に免疫したマウスをX5563免疫マウスとした。36時間前に800R全身X線照射したマウスより得た脾細胞を脾Mφとして用いた。脾細胞をMMC-X5563と共に培養フラスコ内で10%ウシ胎児血清を含む RPMI 1640培養液で6日間リンパ球腫瘍細胞混合培養(mixed lymphocyte-tumor cell culture, MLTC)を行い、誘導された腫瘍特異的細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)活性を $^{125}$ I UdR release assayで、また腫瘍細胞に対する遅延型過敏反応(DTH)エフェクター細胞活性をマウス足蹠における局所細胞移入法で測定した。生体における腫瘍の成育に対するサブ

レッサーMφの影響を検討するために、選択的Mφ阻害剤カラゲナン(1mg)、Mφの抑制機序として知られるプロスタグラニンの合成阻害剤であるインドメサシン(100μg)を担癌9日目より隔日腹腔内注射し、腫瘍発育の観察とこれらの処置を受けたマウス脾細胞のMφ比率、CTL活性の測定を行った。Mφは非特異的エステラーゼ染色で同定した。さらにX5563担癌BALB/cヌードマウスで同様にカラゲナン、インドメサシンの効果を観察した。担癌マウス脾Mφのin vivoにおける免疫リンパ球に対する抑制機能を、免疫マウス脾細胞を用いたWinn assayで検討した。

担癌マウス脾細胞をカーボニル鉄／磁石処理し、貪食細胞を除去するとMLTCにおけるCTL誘導は著明に増強し脾細胞中に抑制性Mφの存在が示唆された。担癌マウスMφの添加により免疫マウス脾細胞のCTL誘導は著明に抑制されたが、正常マウス脾Mφは抑制を示さなかった。担癌マウス脾Mφによる抑制はインドメサシン(10μg/ml)を加えると回復し、抑制機序にプロスタグラニンの関与が強く示唆された。担癌マウス脾MφのCTL誘導抑制活性は担癌6日にすでに認められた。免疫マウス脾細胞のMLTCにおいて担癌マウス脾Mφは腫瘍細胞に対するCTL誘導のみならずDTHエフェクター細胞の誘導も強く抑制し、その抑制とインドメサシンによる解除効果は両者に並行して認められた。さらに担癌マウス脾MφはCTLの腫瘍細胞傷害活性も抑制することが示された。以上の結果からこの腫瘍系において担癌マウス脾Mφは正常マウス脾Mφと異なり、腫瘍細胞に対するin vitroでの細胞性免疫反応を強く抑制することが示された。

カラゲナン、インドメサシン各投与群で対照群に比較して有意の腫瘍発育の遅延と脾細胞のCTL活性の増強が認められ、カラゲナン投与群では脾臓中のMφ比率の減少が観察された。X5563骨髄腫を移植したヌードマウスではカラゲナン、インドメサシンいずれも腫瘍発育への効果は認められず、C3H/Heマウスマウスで得られた効果は腫瘍に対する直接作用でなく、担癌マウスのMφに影響を与え、生体の抗腫瘍免疫を高めた結果である可能性が示唆された。これらの結果は抑制性Mφの担癌生体における意義を示唆している。Winn assayにおいて担癌マウス脾Mφは、正常マウス脾Mφと異なり、免疫マウス脾細胞の腫瘍中和活性(E/T=25/1)を有意に阻害する結果が得られ、in vivoにおいても免疫リンパ球の抗腫瘍活性を抑制することが示された。

#### [総括]

今回用いたX5563担癌C3H/Heマウス脾臓中に、正常マウスと異なりT細胞による腫瘍細胞に対する細胞性免疫の誘導や発現を抑制するMφが存在し、プロスタグラニン産生が抑制機序に関与することが示唆された。担癌マウスでカラゲナン、インドメサシンの効果が認められ、また担癌マウス脾Mφはin vivoにおいてもリンパ球の抗腫瘍活性を抑制し、サブレッサーMφは担癌生体の免疫監視機構の抑制に意義を有することが示唆された。

#### 論文の審査結果の要旨

担癌個体では免疫監視機構の存在に拘わらず腫瘍が増大する。これは監視機構を回避する機序が働く

ためと考えられている。この回避には種々の因子が関与するが、サプレッサー・マクロファージ ( $M\phi$ ) もその一つであり担癌個体ではサプレッサー  $M\phi$  が出現することは *in vitro* の免疫抑制により証明されている。本研究はマウスの同系腫瘍を用いて担癌状態ではサプレッサー  $M\phi$  が *in vivo* において抗腫瘍免疫を抑制して免疫監視機構の回避に関与していることを明らかにしたものである。