

Title	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 誘導可能な抗腫瘍モノクロナル抗体とBCGとの併用による抗腫瘍効果の増強およびその解析
Author(s)	小牟田, 清
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35731
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

氏名・(本籍)	小 牟 田	清
学位の種類	医 学 博 士	
学位記番号	第 7 8 8 9	号
学位授与の日付	昭 和 6 2 年 1 0 月 1 3 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	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) 誘導可能な 抗腫瘍モノクロナル抗体とBCGとの併用による抗腫瘍効果の増強およびその解析	
論文審査委員	(主査)	
	教授 岸本 進	
	(副査)	
	教授 濱岡 利之	教授 垂井清一郎

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) の抗腫瘍性を癌治療に応用しうる可能性を追求すべく、腫瘍に対しADCCを誘導しうる monoclonal antibody (MAb) を作成し、このMAbがin vivoで抗腫瘍効果を発揮しうるか否かを検討し、さらにADCCの攻撃細胞の一つであるマクロファージ (Mφ) を賦活化した場合、MAbの抗腫瘍効果がさらに増強されるか否かを検討した。

[方法ならびに成績]

1) MH134肝癌で免疫されたC3H/HeNマウスの脾細胞をマウス骨髄腫細胞と融合することにより、4種類の抗MH134MAb産生ハイブリドーマを作成し、それらのMAbを3H1, 7C2, 11G2および12A2とした。Igのsubclassは、それぞれIgG2a, IgM, IgG1およびIgG2aであった。2) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により、これらのMAbの結合特異性を検討した。3H1は、MH134に特異的に結合した。7C2, 11G2および12A2は、MH134のみならずMM抗原陽性のMM46およびMM102腫瘍細胞とも結合し、MM抗原陰性のMM48およびX5563腫瘍には結合しなかった。3) MH134腫瘍細胞に対してこれらのMAbが結合する際の競合的阻害を検討した結果、7C2, 11G2および12A2は、互いに同一あるいは極めて近接した部位を認識する一方、3H1はこれらとは異なった抗原決定基を認識していることが判明した。4) MH134腫瘍細胞を標的として、これらのMAbの complement-dependent cytotoxicity (CDC) およびADCCの誘導能を検討した。IgG2aである3H1および12A2は、CDCおよびADCCを誘導し、IgMである7C2はCDCのみを、IgG1である11G2はADCCのみを誘導した。

5) BCG誘発腹腔マクロファージ (Mφ) を攻撃細胞としてMH134腫瘍細胞に対するADCCの誘導能を比較した結果, 11G2および12A2は強力なADCCを誘導したが, 3H1によるADCCは軽度であった。ADCCの標的特異性は, ELISAで認められた特異性と同一であった。

6) 11G2および12A2を用いて, BCGによるADCCの増強効果を解析した。BCG腹腔投与4日後のC3H/HeNマウス腹腔細胞は, MH134腫瘍細胞に対し軽度の細胞障害を示し, MAbの存在下で強力なADCCを発揮した。これらの直接的細胞障害およびADCCは, ともに付着細胞で発揮されており, カラゲナンの添加で強く抑制された。

7) In vitroで認められたADCC誘導能の差異, 標的特異性およびカラゲニンによる抑制がin vivoでの現象に反映されるか否かを検討するため, 正常あるいはBCG前投与をうけたC3H/HeNマウスに未処理あるいは抗体処理腫瘍細胞を移植して生存期間の差異を比較した (Winn assay)。BCG投与マウスにおいて, 11G2および12A2は強力な抗腫瘍効果を発揮したが, 3H1は有意の延命効果を示さなかった。11G2および12A2による効果の特異性は, ELISAで認められたものと同一であり, またカラゲニンの併用によりそれらの効果は著明に抑制された。

8) C3H/HeNマウスにMH134を腹腔内に移植した後, BCGおよび12A2を腹腔内に投与した結果, 強力な延命効果が認められた。この併用効果はMH134に対しADCCしか誘導し得ない11G2によっても12A2の場合と同様に認められる一方, CDCしか誘導し得ない7C2を用いた場合は全く認められなかった。

[総括]

C3H/HeNマウス由来MH134肝癌に対しantibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) を誘導しうるモノクロナル抗体 (MAb) を作成した。それらのMAbは, IgG1およびIgG2aであり, MH134担癌C3H/HeNマウスに対し, 単独で軽度の抗腫瘍効果を発揮する一方, BCGと併用することにより抗腫瘍効果は著明に増強された。BCGによって活性化されたマクロファージ (Mφ) は, これらのMAbの存在下でMH134に対し強力なADCCを発揮した。BCGとこれらのMAbとの併用によって増強された抗腫瘍効果は, カラゲニンの投与により著明に抑制された。IgM抗MH134MAbでは, このような抗腫瘍効果は認められなかった。ADCC誘導可能な抗腫瘍MAbとMφ賦活剤の併用は, 強力な抗腫瘍効果を発揮しうることが示された。

論文の審査結果の要旨

本研究は, マウス肝癌MH134に対するモノクロナル抗体 (MoAb) をつくり, そのうち強力な抗体依存性細胞介在性細胞障害作用を示すMoAbとマクロファージを非特異的に活性化するBCGとの作用により強力な抗腫瘍免疫を誘導しうることをin vitroおよびin vivo実験によって証明したものであり, 癌免疫療法の研究に寄与するところ大である。