



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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	小牟田	きよし
学位の種類	医学博士	
学位記番号	第 7889 号	
学位授与の日付	昭和 62 年 10 月 13 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 MH134 MAb 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 IgG2b 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 はこれらとは異なる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ADCの誘導能を比較した結果、11G2および12A2は強力なADCを誘導したが、3H1によるADCは軽度であった。ADC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ADC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ADCを発揮した。これらの直接的細胞障害およびADC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ADC誘導能の差異、標的特異性およびカラゲナンによる抑制が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、またカラゲナ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ADC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 (ADC) 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ADC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、カラナゲ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。ADC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。