



| | |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title | Nocardia rubra細胞壁骨格成分（N-CWS）によるlymphokine-induced killer（L I K）細胞誘導の増強効果とその機構の解析 |
| Author(s) | 横田, 総一郎 |
| Citation | 大阪大学, 1987, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/35780 |
| 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) | 横田 総一郎 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 7829 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 62 年 7 月 9 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 | Nocardia rubra 細胞壁骨格成分(N-CWS)による lymphokine-induced killer (L I K) 細胞誘導の増強効果とその機構の解析 |
| 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]

近年 lymphokine activated killer (LAK) 細胞を用いた養子免疫療法が注目を集めているが、本治療法の効果をさらに増強するためには、より強力な抗腫瘍活性を持つ killer 細胞入手することが必要である。本研究は N-CWS が L I K 誘導を増強することおよびその機序の一部を明らかにした。

[方法ならびに成績]

- 1) N-CWS 免疫マウス腹腔内に N-CWS 単独、rIL-2 単独あるいは N-CWS と rIL-2 を併用投与し、腹腔非付着細胞の 3 LL に対する腫瘍溶解能を測定した。N-CWS 免疫マウスにおいて、rIL-2 単独投与群に比し N-CWS と rIL-2 併用投与群では著明な L I K 活性の増強を示したが、正常マウスにおいてはこの増強効果は認めなかった。L I K 活性は非付着細胞画分に認められ、carrageenan 处理でも消失しなかった。さらにマウスあたりの Lytic unit では、N-CWS と rIL-2 併用群において極めて高い活性が認められた。
- 2) peritoneal L I K 活性を誘導するためには rIL-2 の頻回投与が必要であり、その活性は rIL-2 投与局所にのみ発現されていた。
- 3) L I K 感受性 3 LL 担癌マウスにおいて、単独投与群に比し、さらに平均生存期間の延長することが見出された。しかし L I K 抵抗性 E L-4 担癌マウスではこの傾向は認められなかった。
- 4) N-CWS による L I K 活性増強効果は N-CWS 免疫マウス脾細胞においても認められたが、付着性細胞除去によりその効果は消失した。
- 5) ^{125}I 標識 rIL-2 に対する結合能は、N-CWS 免疫脾細胞に N-CWS を添加することにより

その著明な上昇を見た。

6) N-CWS刺激免疫マウス脾細胞培養上清 (N-CWS-SC-SN) を正常マウス脾細胞に添加し, rIL-2 存在下で培養すると, LIK活性の増強効果が認められたが, pH 2 あるいは加熱処理によりこの増強効果は消失した。

7) 正常脾細胞に rIL-2 存在下で rIFN- γ を添加しても splenic LIK活性の増強は認められなかつたが, rIL-1 を添加することにより LIK活性の増強効果が認められた。これらのこととは付着細胞より分泌される IL-1 が IL-2 receptor の expression を増強し, LIK活性増強に強く関与していることを示唆する。

8) 免疫マウス脾細胞を種々の单クローン抗体+補体での処理後, N-CWS と rIL-2 存在下で培養し, splenic LIK細胞の前駆細胞の表面抗原を検討した。splenic LIK細胞の前駆細胞は Thy1⁻ Lyt1⁻ 2⁻ asialo GM 1⁺ であった。

9) 免疫マウスより N-CWS と rIL-2 により誘導された splenic LIK細胞および peritoneal LIK細胞を種々の单クローン抗体+補体で処理し, その表面抗原を検討した。splenic LIK細胞は抗 Thy1.2 抗原, 抗 Lyt2.2 抗原, 抗 asialo GM₁ 抗原+補体で処理することによりその活性は軽度低下したが, 抗 Lyt1.2 抗体+補体処理では低下しなかった。一方 peritoneal LIK細胞は, 抗 Thy1.2 抗体, 抗 asialo GM₁ 抗体+補体処理でその活性は低下したが完全には消失しなかった。抗 Lyt1.2 抗体, 抗 Lyt2.2 抗体+補体処理では低下を認めなかった。これらの成績は LIK細胞に heterogeneity の存在することを示唆する。

〔総括〕

N-CWS 免疫マウスにおいて, N-CWS は in vivo, in vitro において LIK活性を増強させた。 LIK細胞感受性 3 LL 担癌マウスにおいて, N-CWS と rIL-2 の併用投与は, 著明にその平均生存期間を延長したが, LIK抵抗性 EL-4 担癌マウスではこの傾向は認められなかつた。 LIK活性誘導増強能は N-CWS 刺激免疫脾細胞培養上清にも認められ, その機序にマクロファージ, IL-1 の産生促進, および IL-2 receptor の expression の増強が関与していることを示唆する成績を得た。 LIK precursor 細胞は asialo GM 1⁺ 細胞であり, LIK細胞は Thy 1⁺ および asialo GM 1⁺ 細胞より構成され, LIK細胞に heterogeneity の存在することが示唆された。

論文の審査結果の要旨

最近 r-interleukin 2 により活性化された LAK細胞の養子免疫療法が注目されている。本研究では Nocardia の細胞壁骨格による免疫と IL-2 との併用により抗腫瘍活性を in vivo および in vitro でより強力に増強することを見出した。さらにこれに関与するエフェクターとその前駆細胞を同定し, かつ増強効果の発現機序について解析を行ったもので癌免疫療法の発展に新知見を加えたものである。