

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35780">https://hdl.handle.net/11094/35780</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">&lt;a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;</a> 大阪大学の博士論文につい て <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【30】

氏名・(本籍)	よこ 横	た 田	そう 総	いち 一	ろう 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細胞を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3LL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処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投与局所にものみ発現されていた。
- 3) L I K感受性3LL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) <sup>125</sup>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、pH2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- $\gamma$ を添加してもsplenicLIK活性の増強は認められなかったが、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。これらのことは付着細胞より分泌されるIL-1がIL-2receptor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単クローン抗体+補体での処理後、N-CWSとrIL-2存在下で培養し、splenicLIK細胞の前駆細胞の表面抗原を検討した。splenicLIK細胞の前駆細胞はThy1<sup>-</sup>Lyt1<sup>-</sup>2<sup>-</sup>asialoGM1<sup>+</sup>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splenicLIK細胞およびperitonealLIK細胞を種々の単クローン抗体+補体で処理し、その表面抗原を検討した。splenicLIK細胞は抗Thy1.2抗原、抗Lyt2.2抗原、抗asialoGM<sub>1</sub>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peritonealLIK細胞は、抗Thy1.2抗体、抗asialoGM<sub>1</sub>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3LL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った。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-2receptor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asialoGM1<sup>+</sup>細胞であり、LIK細胞はThy1<sup>+</sup>およびasialoGM1<sup>+</sup>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。