



Title	Noncytolytic Lym-2+T細胞の示す抗腫瘍効果とその腫瘍抗原認識機構
Author(s)	坂本, 浩一
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35987
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)	さか 坂	もと 本	こう 浩	いち 一
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8100	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	Noncytolytic Lyt-2 ⁺ T細胞の示す抗腫瘍効果とその腫瘍抗原 認識機構			
論文審査委員	(主査) 教授 北村 幸彦			
	(副査) 教授 濱岡 利之	教授 岸本 進		

論文内容の要旨

〔目 的〕

抗腫瘍免疫応答において腫瘍拒絶に働くエフェクターメカニズムの解析は多くの知見が蓄積されて来たにもかかわらず、依然として未解決の問題である。キラーT細胞(CTL)が拒絶反応を担っている事が指摘されてきたが、一方in vivo腫瘍拒絶にはhelper/DTH機能を持つT細胞の重要性を証明した報告も見られる。我々は最近CTLを誘導しえない腫瘍系で、in vivo拒絶反応が成立する事を示した。しかも、その際L3T4⁺及びLyt-2⁺両T細胞集団が各々抗腫瘍エフェクターとして働く事が明らかとなった。CTLメカニズム以外に両T細胞集団がいかなる機構でin vivo腫瘍拒絶に働いているのが最も興味ある重要な問題である。本研究は、我々が新たに確立したdouble diffusion chamber(D.C)によるin vivo細胞培養系を導入する事により、上記の点について腫瘍増殖抑制機構の解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

マウス; 6-10週令のC3H/HeN(♀)腫瘍; C3H/He系由来MH134肝癌及びX5563骨髓腫を用いた。double D.Cを用いたin vivo細胞培養系; 2つのD.Cを各々の間及び両側を0.22μのmillipore membraneで封入して作製した。一方のchamber 1にはMH134免疫脾細胞とMH134腫瘍細胞を移入し、他方のchamber 2には正常マウス脾細胞とX5563腫瘍細胞を移入した。このdouble D.Cを正常マウス腹腔内に移植し、3日後回収したchamber 2に残存するX5563生細胞を組織形態学的な知見も加味して計測した。

このdouble D.Cの系にて以下の結果が得られた。(1) chamber 1でMH134腫瘍細胞とともにM

H134免疫細胞を移入した群で、対照の正常マウス脾細胞移入群に比べてchamber 2のX5563生細胞の増殖は有意に抑制される。これに関して従来の実験より次の様なメカニズムが明らかとなっている。chamber 1で腫瘍特異的免疫T細胞が腫瘍抗原を認識し活性化されmembrane透過性液性因子を産生する。この液性因子はmacrophage activating factor (MAF) 活性を持ち、chamber 2に移行してマクロファージ(M ϕ)を活性化して非特異的な抗腫瘍効果を示すと考えられた。(2) chamber 1の免疫脾細胞を抗L3T4抗体又は抗Lyt-2抗体或いはその両者に、各々補体を加えて処理すると抗L3T4抗体又は抗Lyt-2抗体単独の処理ではchamber 2の腫瘍増殖抑制は消失せず、両者の抗体の同時処理でのみ腫瘍増殖抑制が消失した。この事よりL3T4⁺T細胞のみならずLyt-2⁺T細胞のみならずLyt-2⁺T細胞もchamber系においてMAFを産生する事により抗腫瘍effectorとして働く事が示された。(3) chamber 1に移入する免疫脾細胞をNylon wool column処理しNylon adherent細胞を除去すると、chamber 2の腫瘍増殖抑制は消失した。ここにBSA gradientで分離した脾M ϕ をadd backすると抗腫瘍効果は回復した。又免疫脾細胞を抗I-A^k抗体+補体で処理し、Ia⁺細胞を除いてもchamber 2の腫瘍増殖抑制は消失した。以上の実験によりchamber 1でのT細胞によるTAA認識にはIa⁺APCが必要である事が明らかとなった。(4) 抗Ia抗体及び抗L3T4抗体処理を行ない、Ia⁺細胞を含まないLyt-2⁺T細胞分画の抗腫瘍活性を検討した。この場合chamber 2で腫瘍増殖抑制はみられず、ここにM ϕ をadd backすると抗腫瘍活性が回復した。この事によりLyt-2⁺細胞もL3T4⁺T細胞同様、そのTAA認識にはM ϕ が必要である事が確認された。(5) chamber 1において腫瘍特異的T細胞に対するTAAの抗原提示経路を解析するためstimulatorとなる腫瘍をパラホルムアルデハイドで固定しTAAのsheddingを阻止する実験、及びprocessingを阻害するためクロロキン処理したM ϕ をadd backする実験を行った。どちらの場合もchamber 2に伝達されるべき抗腫瘍活性は消失し、TAAは腫瘍細胞よりsheddingしM ϕ によりprocessingをうけてその細胞表面上に表現され、L3T4⁺及びLyt-2⁺T細胞に認識される事が明らかとなった。

[総括]

本研究によりdouble D.Cにおけるin vivo腫瘍増殖抑制にL3T4⁺T細胞のみならず、Lyt-2⁺T細胞もMAFを産生することにより、エフェクターT細胞として働いている事が明らかとなった。Lyt-2⁺T細胞は、腫瘍細胞よりsheddingしM ϕ によりprocessingをうけその細胞表面上に表現されたTAAを認識する。一方、キラーT細胞活性を示すLyt-2⁺T細胞はパラホルムアルデハイド固定腫瘍細胞上で直接TAAを認識することが近年報告されている。ここで示したLyt-2⁺T細胞のTAA認識機構は、Lyt-2⁺キラーT細胞のTAA認識と際立った対照をなし、Lyt-2⁺T細胞の機能的多様性を考える上で注目すべき課題を提供するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

抗腫瘍免疫応答において腫瘍拒絶に働くエフェクターメカニズムをdouble diffusion chamberによ

るin vivo細胞培養系により解析した。

本研究によりL3T4⁺T細胞のみならず、Lyt-2⁺T細胞もmacrophage activating factor (MAF)を産生することにより、エフェクターT細胞として働いていることが明らかとなった。Lyt-2⁺T細胞は、腫瘍細胞よりsheddingしマクロファージよりprocessingをうけ、その細胞表面上に表現された腫瘍抗原TAAを認識する。このTAA認識機構は、Lyt-2⁺キラーT細胞のTAA認識と際立った対照をなしLyt-2⁺T細胞の機能的多様性を考える上で、注目すべき課題を提供する。よって本研究は医学博士の学位論文に値すると認定した。