



Title	muramyl dipeptide (MDP) 誘導体ハプテンを用いた腫瘍特異免疫の誘導増強 : 抗MDPヘルパーT細胞によるマウス播種型慢性白血病細胞の増殖阻止について
Author(s)	島, 純子
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36567
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）	しま 島 純 子
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 2 6 9 号
学位授与の日付	昭和 63 年 6 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	muramyl dipeptide (MDP) 誘導体ハプテンを用いた腫瘍特異免疫の誘導増強：抗MDPヘルパーT細胞によるマウス播種型慢性白血病細胞の増殖阻止について
論文審査委員	(主査) 教 授 濱岡 利之 (副査) 教 授 藪内 百治 教 授 岸本 進

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ハプテンに結合した腫瘍細胞を、予めハプテンで感作したマウスに免疫することにより、その腫瘍細胞に対する免疫の誘導が増強される。即ち誘導された抗ハプテンヘルパーT細胞を介して抗腫瘍エフェクターT細胞が活性化され腫瘍特異的免疫の誘導が増強される。今回、BCGと交叉反応性を示す muramyl dipeptide (MDP) 誘導体ハプテンを用いて、BCG感作マウスにおける播種型慢性白血病 BCL₁ に対する腫瘍特異免疫治療を試みた。

〔方法ならびに成績〕

マウスはBALB/C♀を、腫瘍は同系マウス由来の慢性白血病 BCL₁ を用いた。BCL₁細胞は、 $10^3 \sim 10^6$ 個静脈内注射後、脾臓等のリンパ系臓器及び抹消血中で増殖し、8～14週後にマウスは全例死亡する。ハプテンとして L4-MDP-ONB (L4-MDPと略す) を用いた。L4-MDPと BCL₁細胞の結合は、BCL₁細胞 ($10,000 \times$ 線照射) 10^8 個を、1 mM L4-MDPを含む 10 ml の生理食塩水に浮遊させ、37° で 20 分反応させることにより行った。腫瘍細胞の免疫は、予め 1 mg BCG を皮下に接種することによって抗 L4-MDP 反応性ヘルパーT細胞を誘導しているマウスに、L4-MDP を結合させた BCL₁細胞を 10^7 個、5 日間隔で 5 回、腹腔内に注射することにより行った。まずこの方法による BCL₁白血病細胞に対する免疫予防効果を調べた。BCG感作及び非感作群に、それぞれ L4-MDP 結合 BCL₁細胞又は、L4-MDP 非結合 BCL₁細胞を免疫した。最終免疫後 1 週目に、 10^5 個 BCL₁生細胞を静注し、末梢白血球数を計測することにより各群における BCL₁細胞の増殖阻止効果を検討した。なお末梢白血球数が $20,000/\text{mm}^3$ 以上を BCL₁白血病と診断した。その結果、BCG で前

感作し、L 4-MDP結合BC_L₁細胞で免疫した群では、BCG非感作群及びBCGで感作し、L 4-MDP非結合BC_L₁細胞で免疫した群に比較して、明らかに強いBC_L₁細胞の増殖阻止効果を認めた。次に本免疫方法によるBC_L₁白血病に対する治療効果を検討した。BCG感作及び非感作群に、10⁴個のBC_L₁生細胞を静注し、1週後よりL 4-MDP結合BC_L₁腫瘍細胞を用いて免疫治療を行った。その結果、BCGで感作されL 4-MDP結合BC_L₁細胞で免疫治療を行った群では、15匹中14匹にBC_L₁白血病の発症を阻止することができた。この治療効果は、L 4-MDP非結合BC_L₁細胞で免疫した群では、BCGの前感作の有無にかかわらず全例にBC_L₁の発症を認め死亡したものと際立った対照を呈した。次にこの免疫治療が、BC_L₁細胞に特異的な免疫反応を誘導したことに関連しているか否かを検討した。その結果、BC_L₁細胞の増殖を阻止し白血病を発症しなかったマウスに同系のL STRA白血病を10⁴個静注すると全例にL STRA白血病細胞の増殖を認め死亡した。一方L STRA免疫マウスにL STRA細胞を10⁴個静注してもその増殖を認めなかったが、BC_L₁細胞を静注すると全例がBC_L₁白血病の為死亡した。このことより、この治療モデルでは腫瘍特異的免疫の誘導が増強されていることが示唆された。次にこの免疫治療効果がT細胞によって担われているか否かを検討した。BALB/Cマウスを胸腺除去後、ウサギ抗マウスT細胞血清を腹腔内注射しT細胞除去マウスを作成した。これに10⁴個のBC_L₁生細胞を静注した後3日目に、上記BC_L₁治療モデルで生存した免疫獲得BALB/Cマウスの脾細胞を抗Thy1.2抗体+補体又は、補体のみで処理した後、5×10⁷個を静脈内に移入し、それぞれの移入細胞のBC_L₁白血病細胞に対する増殖阻止効果を調べた。その結果、補体のみで処理した細胞を移入した群では、BC_L₁細胞の増殖阻止が認められたが、抗Thy1.2+補体で処理した細胞を移入した群では、その増殖阻止効果は認められなかった。以上の結果より、本腫瘍特異的免疫療法は、腫瘍特異的T細胞の誘導増強に基づいているものであることが明らかとなった。

〔総括〕

BCG感作マウスに、BC_L₁白血病細胞を静注し、人為的にBC_L₁白血病担癌マウスを作成した。この白血病マウスに、BCGと交叉反応性を示すL 4-MDPを結合させたBC_L₁細胞(10,000R照射)を使用して、BC_L₁白血病に対する免疫治療を行った。その結果、90%以上のマウスにBC_L₁白血病細胞の完全な増殖阻止を認め、その効果は、治療終了後4～5カ月以上にわたって認められた。更にこの免疫療法効果は、抗L 4-MDPハプテン反応性ヘルパーT細胞を介した腫瘍特異的エフェクターT細胞の誘導増強に基づくものであることが示唆された。今回用いたL 4-MDPハプテンは、従来より抗腫瘍免疫の誘導増強に用いられてきた腫瘍細胞修飾抗原としてのtrinitrophenyl (TNP)やvaccinia virusと異なり、生体にとって毒性がなく本ハプテンを用いた腫瘍特異免疫療法は、臨床応用への可能性を示唆するものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本研究では、BCGに感作されたBALB/Cマウスに、同系由来の慢性白血病BC_L₁細胞を静注

して、 $BC L_1$ 白血病担癌マウスを作成し、これにBCGと交叉反応性を示すMDP誘導体ハプテンの一つであるL4-MDPを結合させた $BC L_1$ 細胞(10,000R照射済み)を腹腔内に注射して免疫治療を行った。その結果、90%以上のマウスに $BC L_1$ 白血病細胞の増殖阻止を認め、その効果は、治療終了後4~5カ月以上にわたって認められた。又、この $BC L_1$ 白血病に対する治療効果は、腫瘍特異的であり、更に抗MDPハプテン反応性ヘルパーT細胞を介した腫瘍特異的エフェクターT細胞の誘導増強に基づくものであることが示唆された。

このL4-MDPハプテンは、生体にとって毒性がなく、又、ほとんどの人がこのハプテンと交叉反応性を示すBCGに感作されている。従って、本論文で示したBCG感作後、L4-MDPハプテンを結合させた腫瘍細胞で免疫して腫瘍特異的免疫の誘導を増強する腫瘍特異免疫療法は、臨床応用への可能性を強く示唆し、本論文は、学位論文として価値あるものと認められる。