



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36567">https://hdl.handle.net/11094/36567</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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)	島	純	子
学位の種類	医	学	博
学位記番号	第	8269	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 蔡内 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BCL<sub>1</sub>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BCL<sub>1</sub>を用いた。BCL<sub>1</sub>細胞は、10<sup>3</sup>～10<sup>6</sup>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BCL<sub>1</sub>細胞の結合は、BCL<sub>1</sub>細胞 (10,000R X線照射) 10<sup>8</sup>個を、1mM L4-MDPを含む10ml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1mg 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BCL<sub>1</sub>細胞を10<sup>7</sup>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BCL<sub>1</sub>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BCL<sub>1</sub>細胞又は、L4-MDP非結合BCL<sub>1</sub>細胞を免疫した。最終免疫後1週目に、10<sup>5</sup>個BCL<sub>1</sub>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BCL<sub>1</sub>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/mm<sup>3</sup>以上をBCL<sub>1</sub>白血病と診断した。その結果、BCGで前

感作し、L4-MDP結合BCL<sub>1</sub>細胞で免疫した群では、BCG非感作群及びBCGで感作し、L4-MDP非結合BCL<sub>1</sub>細胞で免疫した群に比較して、明らかに強いBCL<sub>1</sub>細胞の増殖阻止効果を認めた。次に本免疫方法によるBCL<sub>1</sub>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、10<sup>4</sup>個のBCL<sub>1</sub>生細胞を静注し、1週後よりL4-MDP結合BCL<sub>1</sub>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L4-MDP結合BCL<sub>1</sub>細胞で免疫治療を行った群では、15匹中14匹にBCL<sub>1</sub>白血病の発症を阻止することができた。この治療効果は、L4-MDP非結合BCL<sub>1</sub>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BCL<sub>1</sub>の発症を認め死亡したことと際立った対照を呈した。次にこの免疫治療が、BCL<sub>1</sub>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、BCL<sub>1</sub>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LSTRA白血病を10<sup>4</sup>個静注すると全例にLSTRA白血病細胞の増殖を認め死亡した。一方LSTRA免疫マウスにLSTRA細胞を10<sup>4</sup>個静注してもその増殖を認めなかつたが、BCL<sub>1</sub>細胞を静注すると全例がBCL<sub>1</sub>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10<sup>4</sup>個のBCL<sub>1</sub>生細胞を静注した後3日目に、上記BCL<sub>1</sub>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、5×10<sup>7</sup>個を静脈内に移入し、それぞれの移入細胞のBCL<sub>1</sub>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、BCL<sub>1</sub>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つた。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、BCL<sub>1</sub>白血病細胞を静注し、人為的にBCL<sub>1</sub>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L4-MDPを結合させたBCL<sub>1</sub>細胞(10,000R照射)を使用して、BCL<sub>1</sub>白血病に対する免疫治療を行つた。その結果、90%以上のマウスにBCL<sub>1</sub>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カ月以上にわたつて認められた。更にこの免疫療法効果は、抗L4-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ティー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L4-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BCL<sub>1</sub>細胞を静注

して、 $BCL_1$ 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 $BCL_1$ 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 $BCL_1$ 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 $BCL_1$ 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。