



| | |
|--------------|---|
| Title | 骨髄由来抗腫瘍マクロファージの誘導とその癌制御における役割についての検討 |
| Author(s) | 細江, 重人 |
| Citation | 大阪大学, 1988, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/36624 |
| 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"〉 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

【16】

| | | | | |
|---------|--|--------|---------|----------|
| 氏名・(本籍) | ほそ 細 | え 江 | しげ 重 | と 人 |
| 学位の種類 | 医 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 8251 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 昭和63年5月23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 | 骨髄由来抗腫瘍マクロファージの誘導とその癌制御における役割に ついての検討 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) | | | |
| | 教授 | 岸本 | 進 | |
| | (副査) | | | |
| | 教授 | 北村 | 旦 | 教授 濱岡 利之 |

論文内容の要旨

〔目的〕

従来の免疫賦活剤単独による癌免疫療法には、局所での攻撃細胞の数に比し、はるかに多い腫瘍細胞の数や、攻撃細胞自体の抗腫瘍活性等の点での限界が指摘されつつある。著者は本研究に於て抗腫瘍エフェクター細胞の起源である骨髄細胞からの強力な抗腫瘍マクロファージ(Mφ)誘導の機序を解析し、骨髄における抗腫瘍エフェクター細胞の産生増強による抗腫瘍効果を検討した。

〔方法ならびに成績〕

C3H/HeNマウスの骨髄プラスチック非附着細胞(NABMC)を培養し、E. coli由来のリポ多糖体(LPS)の存在下に¹²⁵I-UdRで標識した同系乳癌細胞MM48に対する抗腫瘍効果を検討した。NABMCは培養後、LPS添加により培養期間依存性に抗腫瘍活性を示し、培養中にMφ系のCSFであるL929細胞培養上清(L929-CM)添加により、その活性は著明に上昇した。培養後のエフェクター細胞は、プラスチック附着性であり、カラゲナン添加により抗腫瘍活性を失ない、アジアロGM₁抗原陽性であり、形態学的にも成熟Mφであると考えられた。

すなわち、最初にCSFによる成熟、次にLPSによる活性化の二段階の刺激により、骨髄より強力な抗腫瘍Mφを誘導することに成功した。

次に担癌状態の骨髄への影響を検討した。マウスの乳癌細胞MM48はCSF産生腫瘍であり、肥満細胞腫P815はCSF非産生腫瘍であることを確認したのち、両腫瘍を同系マウス皮下に移植した。P815(CSF非産生腫瘍)担癌マウスは正常マウスに比し、骨髄中のMφ前駆細胞数や骨髄由来Mφの抗腫瘍性に差は認められなかったが、MM48(CSF産生腫瘍)担癌マウス骨髄において、Mφ前駆細胞の

増加や、抗腫瘍活性の増強が認められた。

さらにCSFの腫瘍免疫療法への寄与を検討するために、以下の実験を行なった。MM48を限界希釈法によりCSF非産生サブクローンA23とCSF高産生サブクローンD66を得た。両サブクローンはin vitroにおいて、その増殖度に差はなく、活性化Mφや、その他の抗腫瘍エフェクター細胞に対する感受性にも差はなかった。一方、両サブクローンを腹腔内移植した場合、A23投与群に比し、D66移植群には有意の生存期間の延長を認めた。尚、D66移植マウス骨髄においてMφ前駆細胞の増加や、その抗腫瘍活性の増強が認められた。さらにD66腹腔内移植群の腹腔内にはA23腹腔内移植群に比し、Mφの増加とその活性化及び腫瘍細胞の減少を認め、D66移植群においてはノカルディア細胞壁骨格(N-CWS) 100 μgの腹腔内投与により、その傾向はさらに著明となった。すなわち、CSF産生腫瘍の移植により、そのマウスの骨髄が刺激され、Mφ産生が増加し、N-CWSの局所投与により、それらが局所に遊走し、さらに活性化されうる可能性が考えられた。そこでA23及びD66腹腔内移植マウスに対し、N-CWS 100 μg 4日毎計3回腹腔内投与による免疫療法の効果を検討した。A23移植マウスにおいてはN-CWS投与、非投与両群の生存期間に差はなかったが、D66移植マウスにおいてはN-CWS投与群に有意な生存期間の延長が認められた。

〔総括〕

- ① in vitroでCSFとLPSの二段階刺激により、骨髄幹細胞より強力な抗腫瘍Mφの誘導されることを見出した。
- ② CSF産生腫瘍担癌マウスにおいて、その骨髄は刺激され、Mφ前駆細胞の数は増加し、より強力な骨髄由来抗腫瘍Mφが誘導された。
- ③ MM48よりCSF非産生サブクローンA23及びCSF高産生サブクローンD66を得た。
- ④ A23担癌マウスに比しD66担癌マウスにおいて、有意に生存期間の延長が認められた。
- ⑤ D66担癌マウスでは、N-CWSによる局所免疫療法で有意に生存期間の延長が認められた。
- ⑥ D66担癌マウスにおける生存期間の延長は、産生されたCSFによる局所でのMφの増加とその抗腫瘍活性の増強によりもたらされたと考えられた。
- ⑦ CSFを用いた抗腫瘍免疫療法の有用性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究はin vitroで骨髄由来抗腫瘍マクロファージ誘導の機序を明らかにし、CSF産生及び非産生腫瘍を用い、in vivoでCSFが骨髄から細胞障害性マクロファージ誘導を促進することにより、抗腫瘍効果を増強する事を明らかにしたものである。

腫瘍免疫療法の研究に寄与するところ大である。