

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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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)	ほそ 細 江 重 人
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 2 5 1 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	骨髓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髓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、骨髓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 マウスの骨髓プラスチック非附着細胞 (NABMC) を培養し、E. coli 由来のリボ多糖体 (LPS) の存在下に 125 I-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、アシアロ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、骨髓より強力な抗腫瘍Mφを誘導することに成功した。

次に担癌状態の骨髓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、骨髓中のMφ前駆細胞数や骨髓由来Mφの抗腫瘍性に差は認められなかったが、MM48 (CSF産生腫瘍) 担癌マウス骨髓において、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 μ g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 μ g 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。