The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒトIL－2生産性レトロウイルスの感染によるマウス培養T細胞株の自己増殖能及び造腫瘍性の獲得
Author(s)	山田, 源
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36686
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

【20】

氏名・(本籍)	山田　源（やまだ　げん）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　8255　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	**ヒトＩＬ－２生産性レトロウイルスの感染によるマウス培養Ｔ細胞株の自己増殖能及び造腫瘍性の獲得**
論文審査委員	(主査) 教授 谷口 維紹 (副査) 教授 濱岡 利之　教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

〔目　的〕

インターロイキン２（ＩＬ－２）は主としてＴ細胞の増殖を調節することにより，生体の免疫応答の調節に重要な役割を果している考えられている。近年，いくつかの増殖因子とそれらに対応する受容体の機能的異常が細胞の不死化や造腫瘍性の獲得に至らしめる例が示されているが，ＩＬ－２を介した増殖刺激経路についても成人性Ｔ細胞白血病（ＡＴＬ）等に於て，Ｔ細胞の腫瘍化にその関与が示唆されている。本研究では，ＩＬ－２システムの異常が実際にＴ細胞の不死化さらに造腫瘍性の獲得に寄与するものかどうかを検証するために，ヒトＩＬ－２生産性組み換えレトロウィルスを作製しマウス培養Ｔ細胞株へ感染させ，その性状の変化を解析した。

〔方法ならびに成績〕

ヒトＩＬ－２ cDNAをレトロウイルスベクターpZipSV（X）に組み込み，同組み換えDNAをレトロウイルス生産細胞であるφ２へ導入し，上清のウイルスタイターを上げる為にG418耐性のφ２クローンを単離した。L929細胞を用いて，これらのクローンのウイルスタイターを測定したところ，4×10^4 cfu／mℓのタイターの組み換えウイルスを作製できた。また，ＩＬ－２は構成的に生産され，３日間培養上清中に1700単位の高い産生を認めた。そこで次に，ＩＬ－２依存性マウスＴ細胞株ＣＴＬＬ－２に同ウイルスを感染させ，G418耐性の細胞を選択したところ，ＩＬ－２を外部より供給することなく自律増殖する細胞が樹立できた。同細胞の増殖は次の結果によりオートクライン性細胞増殖である事が示唆された。即ち，同細胞の増殖が in vitro に於て抗マウスＩＬ－２受容体抗体の添加により抑制を受ける事，及び同細胞培養上清中のＩＬ－２活性が数単位／mℓの低い活性である事である。後者の結果

は，L929及びCTLL－2由来のトランスフォーマントよりRNAを抽出し，ヒトIL－2 cDNAをプローブとしてノーザンブロット解析を行った結果，ヒトIL－2をコードするウイルスRNAのバンドに関してCTLL－2由来のものがL929由来のものと比較して約⅓～⅙のレベルにあった結果と合わせて，同細胞が自ら産生したIL－2を自己消費して増殖していることを示唆している。更に，以上の様な性状を示す同細胞が，造腫瘍性を獲得しているか否か検討するために，ヌードマウス及び300 Rad X線照射した同系マウスの腹腔又は皮下に5×10^6又は10^6個注入すると腫瘍を形成する事が判った。腫瘍細胞の肺，脾臓，肝臓等への転移は認めなかった。

〔総　　括〕

(1) ヒトIL－2を構成的に，高単位に発現せしめる組み換えレトロウイルスを作製した。

(2) 同ウイルスをマウスIL－2依存性T細胞株に感染させる事により，IL－2を与えることなく自律増殖する細胞株を樹立した。同株の細胞増殖機構はオートクライン性細胞増殖である事がin vitroの解析により強く示唆された。

(3) 同細胞株は造腫瘍性を獲得している事がヌードマウス等への接種により判った。

以上の結果はT細胞の異常増殖，腫瘍化に於てIL－2／IL－2受容体を介した経路の異常な作動が重要なステップである事を示唆している。又，今回作製した組み換えレトロウイルスを用いて正常T細胞等へ遺伝子導入，発現を試みることにより，今後in vitroに於けるIL－2のT細胞の分化，増殖に及ぼす作用を調べることにも応用できる可能性があると思われる。

論文の審査結果の要旨

細胞増殖因子とそれらの受容体の異常発現が，細胞の悪性増殖能の獲得，維持に重要であることを示唆するデータが近年蓄積している。IL－2システムにおいては成人T細胞白血病（ATL）等においてIL－2と受容体の異常発現との関係が指摘されて来た。本研究はこのような観点に基づき，実際に，培養T細胞株を用いて非腫瘍性T細胞がIL－2遺伝子の導入発現によって，造腫瘍性を獲得することを初めて明らかにしたものである。従ってIL－2オートクリン増殖とT細胞腫瘍化の関係が明らかにされたものとして学位論文に充分に値するものである。