

Title	悪性腫瘍随伴症候群の発症機序に関する研究：口腔癌患者において見られた白血球増多症に発症過程における腫瘍および宿主免疫細胞の関与
Author(s)	西村, 理行
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37088
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	にし 西	むら 村	り 理	こう 行
学位の種類	歯	学	博	士
学位記番号	第	9 1 3 4	号	
学位授与の日付	平成 2 年 3 月 24 日			
学位授与の要件	歯学研究科歯学臨床系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当			
学位論文題目	悪性腫瘍随伴症候群の発症機序に関する研究:口腔癌患者において見られた白血球増多症の発症過程における腫瘍および宿主免疫細胞の関与			
論文審査委員	(主査) 教授 作田 正義			
	(副査) 教授 常光 旭 助教授 小川 裕三 講師 木村 重信			

論文内容の要旨

〔研究目的〕

悪性腫瘍患者において、腫瘍の浸潤あるいは転移とは無関係に、担癌特有の症状を認めることがある。これらの症状は、総称して、悪性腫瘍随伴症候群と呼ばれている。悪性腫瘍随伴症候群において見られる症状は、特定の腫瘍に特有である場合が多く、また腫瘍の消長とよく並行することから、重要な腫瘍マーカーの一つと考えられている。一方、悪性腫瘍随伴症候群は、患者に多大な障害をもたらし、さらに治療を行なう側にも、腫瘍の局所での浸潤あるいは転移による症状との鑑別を困難にさせ、予後の予測、治療方針の決定などにも混乱をもたらす。従って、その発症機序を理解することは臨床上重要な意義を有する。また悪性腫瘍随伴症候群は、別名、異所性ホルモン産生症候群とも呼ばれており、悪性腫瘍の生物学的特性を解析する上でも有益な研究モデルを提供すると考えられる。本研究においては、悪性腫瘍随伴症候群の中でも比較的頻度の高い白血球増多症を呈した上顎扁平上皮癌患者の腫瘍を用いて、白血球増多症の発症機序の解明ならびに、その発症過程における腫瘍および宿主免疫細胞、特に脾細胞の関与について検討を行なった。

〔方法および結果〕

特徴的かつ著明な白血球増多症を呈した上顎癌患者より得られた腫瘍組織はヌードマウスに生着し、患者と同様の扁平上皮癌 (MH 8 5) を形成した。さらに担癌ヌードマウス (MH 8 5 マウス) は、腫瘍の増大に伴い著しい白血球増多症を呈した。MH 8 5 マウスより腫瘍を切除した場合、白血球増多症は劇的に改善された。

以上の結果より、MH 8 5 マウスに見られる白血球増多症の発症過程にはMH 8 5 が産出する体液性因

子が密接に関与していると考えられた。MH85細胞の培養上清(MH85CM)はメチルセルロース内で培養されたマウス骨髄細胞による顆粒球コロニーの形成を濃度依存性に促進した。MH85CM中のこの活性は、部分精製により25-30kdの分子量を有していること、そして抗G-CSF抗体により中和されることが明らかになった。従って、MH85は白血球増多症の起因物質としてG-CSF様物質を産出していると考えられた。また、G-CSFはMH85細胞の増殖を促進し、抗G-CSF抗体はその増殖を抑制した。

MH85マウスは腫瘍の消長に相関して脾腫を示した。脾腫と白血球増多症との関係を調べるために、脾臓を摘出されたヌードマウスにMH85を移植した場合、白血球数の上昇は緩和され、また既に白血球増多症を呈しているMH85マウスの脾臓を摘出した場合にも、白血球数は減少した。MH85マウスの脾臓単球は、非担癌マウスの脾臓単球に比べ、強い好中球増加作用を有することが知られている腫瘍壊死因子(TNF)およびInterleukin-1(IL-1)を過剰に産生していた。MH85CMは正常マウス脾臓単球によるTNFおよびIL-1産生を促進した。白血球増多症を呈しているMH85マウスに抗TNF抗体を投与すると白血球数は有意に減少した。これらの結果より、MH85により刺激された脾臓単球が産出するTNFおよびIL-1が白血球増多症の発症過程に関与していることが強く示唆された。

脾臓摘出後のヌードマウスにMH85を移植した場合、腫瘍の増大は弱められ、転移形成も低下した。MH85マウスの脾細胞、あるいはMH85CMにてDNA合成を促進された正常マウスの脾細胞は、共に細胞数依存性に脾臓リンパ球の幼若化を阻害した。MH85CM中に存在するこの活性、つまり免疫抑制細胞誘導因子(SCIF)は、部分精製および抗G-CSF抗体を用いた中和実験より、G-CSF様物質である可能性が提示された。

〔結論〕

1. MH85は、G-CSF様物質を産生することにより、直接的に白血球増多症を誘発していると推察された。
2. MH85は、担癌ヌードマウスにおいて、脾臓単球によるTNFおよびIL-1産生を異常に亢進させることにより、間接的に白血球増多症の誘発および進行を助長するというもう一つのメカニズムの存在が初めて見いだされた。
3. MH85が産出するG-CSF様物質は、自己増殖促進因子として、直接的にMH85の増殖を促進することが示された。
4. MH85が産出するG-CSF様物質は、脾細胞中の未分化血液幹細胞の免疫抑制細胞への増殖および分化を促進する可能性が示唆され、これにより宿主免疫能を低下させ、間接的に腫瘍の増殖および転移形成を促進すると推察された。

論文の審査結果の要旨

本研究は悪性腫瘍随伴症候群の一つである白血球増多症の発症機序を明らかにしようとしたものである。

まず臨床的に著明な白血球増多症を呈した上顎癌患者から得られた腫瘍を実験系に移し、ヌードマウス実験系ならびに *in vitro* での培養細胞の樹立を試み、成功させた。この細胞系を用いて、細胞から産出される G-CSF 様物質により直接的に白血球増多症が誘発されるとともに、担癌宿主の脾臓単球から TNF および IL-1 産生が異常に亢進することにより二次的にも白血球増多症が助長されていることが明らかとなった。さらにこの G-CSF 様物質は自己分泌性に腫瘍細胞増殖促進因子として働くとともに、免疫抑制細胞の増殖、分化を促進することにより宿主免疫能を低下させ、その結果、間接的にも腫瘍の増殖および転移形成を促進することが示唆された。

この研究の結果は口腔癌患者にも見られる悪性腫瘍随伴症候群の一つである白血球増多症の発症機序を明らかにするとともに、その病態解析に有用な研究モデルを提供するものであり、価値ある業績である。従って、本研究は歯学博士の学位請求に十分値するものと認められる。