



Title	Tマクロファージ系による抗腫瘍免疫応答に及ぼすTGF- β の影響
Author(s)	片桐, 達雄
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37184
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

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	片 桐 達 雄
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9654 号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	T-マクロファージ系による抗腫瘍免疫応答に及ぼすTGF- β の影響
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡 利之 (副査) 教授 森 武貞 教授 平野 俊夫

論文内容の要旨

(目的)

TGF- β （腫瘍化増殖因子 β ）は元来、正常線維芽細胞に対して軟寒天培地中でのコロニー形成を誘導するサイトカインとして発見された。しかし、近年TGF- β はこの他にも様々な生理活性を持つことが示され、種々の腫瘍細胞や正常細胞の増殖・分化に対して重要な働きをしていることが明らかとなった。最近、担癌生体においてTGF- β は癌細胞より産生され、抗腫瘍免疫機構に抑制的に働くサイトカインとして注目されるようになった。しかし、TGF- β の免疫抑制機構に関しては未だ詳細なメカニズムはよくわかっていないのが現状である。本研究では主要な抗腫瘍エフェクター機構の一つである細胞傷害性マクロファージ(Mφ)の細胞傷害効果およびその活性化に対してTGF- β がどのように作用するかを検討した。

(方法ならびに結果)

- 1) 材料として以下のMφを用いた。①BALB/cマウスにチオグリコレートを腹腔内投与して誘引した腹腔滲出Mφ(TGMφ)。②マウスマφハイブリドーマクローンKM-2。及び、③CSA1M線維肉腫細胞で担癌状態としたBALB/cマウスの腹腔Mφ(CSA1M担癌Mφ)を用いた。①②③のMφはいずれもインターフェロン γ (IFN- γ) + リポ多糖(LPS)の6時間の刺激により活性化され、 125 I-UdRでラベルしたMM48腫瘍細胞を傷害した。この結果より、担癌生体より得たCSA1M担癌Mφも正常生体より誘引したMφと同等の抗腫瘍活性を発現しうることが明かとなった。

- 2) 次にTGF- β が直接的にMφの抗腫瘍活性誘導に影響を及ぼすか否かを検討した。0.1~10

ng/mlのTGF- β をMφの活性化刺激前(20時間), INF- γ +LPS活性化刺激時(6時間), 腫瘍細胞との培養時(20時間)のそれぞれのphaseに加えて抗腫瘍活性に及ぼす影響を見た。この結果, どの時点でのTGF- β の添加もMφの抗腫瘍活性を低下させることなく, TGF- β はMφの抗腫瘍性に直接的には影響しないことが明らかとなった。

- 3) TGF- β の抗腫瘍Mφに対する直接効果は認められなかったので, Mφに抗腫瘍活性を誘導するMφ活性因子(MAF)産生に対するTGF- β の効果を調べた。①まず担癌マウスの脾細胞がMAFを生産しうるか否かを検討した。CSA1M担癌60~90日のBALB/cマウス脾細胞は無刺激時にはMAFを産生しなかったが, マイトマイシンCで処理したCSA1M細胞で刺激することによりMAFを産生した。またこの時のMAFはINF- γ であることがL929細胞とEMCウイルスを用いた細胞溶解Assayと抗INF- γ 抗体を用いた実験より確認された。②このMAF産生系にTGF- β を添加するとMAF産生はTGF- β の濃度に依存して低下し, TGF- β 5ng/mlの添加でINF及びMAFの産生はほぼ完全に抑制された。
- 4) 一方, CSA1M細胞はin vitroで培養することができ, その上清には高濃度のTGF- β を含むことがMv1Lu細胞の増殖抑制Assayによって確認されたが, このCSA1M培養上清を前述のMAF産生系に添加するとMAF産生が抑制された。またこのCSA1M培養上清の添加によるMAF産生の抑制は抗TGF- β 抗体の添加によって中和された。これらの結果は, CSA1M担癌状態では腫瘍細胞の産生するTGF- β がMAF産生を抑制することによって, 抗腫瘍エフェクターとして重要な抗腫瘍Mφの活性化を阻害していることを示唆する。

(総括)

TGF- β は免疫抑制作用を持つサイトカインであるが種々の腫瘍細胞より産生されていた。TGF- β のMφに及ぼす効果はスーパーオキシドおよび一酸化窒素の産生抑制作用が報告されているが抗腫瘍活性への作用は不明であった。本研究ではまずTGF- β がMφの腫瘍細胞傷害性および抗腫瘍活性に対する直接的な効果を検討したが, TGF- β 添加による抗腫瘍活性の抑制は全く認められなかった。しかし, T細胞の産生する主要なMφ活性化因子であるINF- γ 産生はTGF- β によって抑制され, その結果としてMφの抗腫瘍能を低下させることが明らかとなった。このTGF- β のMAF産生抑制を介した抗腫瘍Mφ機能の低下は担癌状態において癌細胞が宿主の抗腫瘍免疫を抑制する機構の一因を成すものと考える。

論文審査の結果の要旨

本論文は担癌宿主に誘導される免疫抑制機構に関する考え方である腫瘍化増殖因子(TGF- β)のヘルパーT細胞-マクロファージを中心とする抗腫瘍エフェクター機構に及ぼす影響を検討したものである。

この結果, TGF- β はマクロファージ(Mφ)に直接作用してその腫瘍傷害性を減少させることは

なかったが、ヘルパーT細胞で産生されMφの抗腫瘍活性化に必須であるMφ活性化因子(MAF)産生を阻害することが明らかにされた。そして腫瘍培養上清中にはTGF- β が産生され、このTGF- β がヘルパーT細胞によるMAF産生阻害を惹起することが示された。

以上、本論文は担癌状態において誘導される免疫抑制機構の本態に関してTGF- β の関与及びその作用機構を明らかにしたもので、学位論文に値するものと判断され、また担癌状態における免疫抑制解除に至る道程の糸口を開いたものとして評価できる。