



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | The in vivo anti-tumor effect of human recombinant IL-6                                                                                         |
| Author(s)    | 北原, 美佐                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1991, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37195">https://hdl.handle.net/11094/37195</a>                                                             |
| 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

|         |                                                                                                  |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名・（本籍） | 北 原 美 佐                                                                                          |
| 学位の種類   | 医 学 博 士                                                                                          |
| 学位記番号   | 第 9 6 8 3 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 内科系専攻<br>学位規則第 5 条第 1 項該当                                                                  |
| 学位論文題目  | The <u>in vivo</u> anti-tumor effect of human recombinant<br>IL-6<br>(ヒト・リコンビナント IL-6 の生体内抗腫瘍効果) |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 岸本 忠三<br>(副査)<br>教 授 垂井清一郎 教 授 濱岡 利之                                                 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

ヒトの悪性腫瘍に対する免疫監視機構において重要な役割を果たしているキラーT細胞の活性化には、抗原刺激に続いて、IL-2 及び IL-2 と異なるキラーT細胞分化因子（キラー・ヘルパー・ファクター；KHF）が必要である。これまでに我々は、*in vitro* の系で、ヒト及びマウスのキラーT細胞分化過程において、IL-6 が KHF として作用することを明らかにした。しかも IL-2 がキラーT細胞分化過程の初期に働くのに対し、IL-6 は後期に作用することを明らかにした。

一方、KHF の生体内におけるキラーT細胞の活性化機序及び抗腫瘍免疫調節機構は未だ不詳である。従って、recombinant IL-6 を生体内投与することによる抗腫瘍効果、及び生体内キラーT細胞の分化を解析した。

#### (方法ならびに成績)

- 1) IL-6 投与による生体内キラーT細胞の誘導；C57BL/6 マウスにマイトマイシン（MMC）処理・同系腫瘍細胞 FBL-3（Friend virus-induced erythroleukemia）を免疫し、rIL-6  $5 \times 10^4$  U/日を 6 日間腹腔内投与した。10 日目に腸間膜リンパ節細胞、腹腔浸出細胞（PEC）の FBL-3 に対するキラー活性を検討した。この結果、IL-6 投与は FBL-3 に特異的なキラー活性を誘導した。この活性は同系の他の腫瘍 EL-4 に対しては示されなかったことより、腫瘍細胞特異的なキラーT細胞が IL-6 投与によって生体内で分化誘導されたことが示唆された。
- 2) IL-6 の生体内抗腫瘍効果；C57BL/6 に  $5 \times 10^6$  個の viable FBL-3 を腹腔内に移植し、rIL-6  $5 \times 10^4$  U/日及び IL-2 を 3 回/日 6 日間腹腔内投与した。腫瘍接種後 100 日以上生

存したマウスを完全治癒とした。IL-6単独投与群の完全治癒率は94% (15匹/16匹) で、対照群31%, IL-2単独投与群56%に比して有意に高かった。IL-6とIL-2との併用投与群ではIL-6単独投与群と同じ94%であった。この結果より、IL-6はFBL-3担癌マウスにおいて著明な抗腫瘍効果を発揮することが示された。

- 3) IL-6の抗腫瘍効果の免疫学的機構の解析; IL-6投与により治癒したマウスの脾細胞を反応性細胞, FBL-3<sub>MMC</sub>を刺激細胞として、5日間のMLTCを行った。IL-6により治癒したマウスの脾細胞からは、FBL-3に対するキラー細胞が誘導された。この細胞はCD4<sup>-</sup>8<sup>+</sup>Thy1.2陽性の腫瘍特異的キラーT細胞であることを明らかにした。この結果より、FBL-3担癌マウスに対するIL-6の抗腫瘍効果には、CD4<sup>-</sup>8<sup>+</sup>キラーT細胞が関与することが示唆された。

さらに、IL-6投与により治癒したマウスに $3 \times 10^7$ 個の大量のviable FBL-3を再接種し、生体内でのキラーT細胞誘導を解析した。治癒したマウスは再接種したFBL-3を早期に拒絶し、脾細胞、腸間膜リンパ節細胞、PECは腫瘍再接種後7日目に最も強いキラー活性を示した。一方、正常マウスではキラー細胞が誘導されず、10日目までに全てのマウスが死亡した。これらのキラー細胞はFBL-3に対してのみキラー活性を示し、LAK感受性細胞であるYAC-1、同系の異なる腫瘍E1-4、異系腫瘍P815、同系脾幼若化リンパ球を標的細胞とした場合にはキラー活性を示さなかった。またこのキラー細胞を抗Thy1.2、抗CD8抗体と補体で処理するとキラー活性は完全に消失したが、抗CD4抗体及び補体で処理した場合には活性は低下しなかった。従って、rIL-6は生体内において腫瘍特異的CD4<sup>-</sup>8<sup>+</sup>キラーT細胞の分化を誘導することにより抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

(総括)

- 1) IL-6の生体内投与は、FBL-3担癌マウスに対して著明な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。
- 2) IL-6はin vitroと同様、in vivoにおいてもFBL-3に対するキラーT細胞の分化に作用することを明らかにした。
- 3) この結果より、IL-6の抗腫瘍効果はFBL-3特異的キラーT細胞の分化・誘導を介して発揮されることが強く示唆された。

ヒトの悪性腫瘍には低免疫原性が多いことが示唆されている。従って、さらにIL-6遺伝子導入癌細胞を用いて、低免疫原性腫瘍に対するIL-6の抗腫瘍免疫機構を解析中である。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、インターロイキン6が、in vitroのみならず、in vivoにおいても、キラーT細胞分化過程におけるキラーT細胞分化因子(KHF)として重要な役割を果たしていることを示した。

さらに、recombinant IL-6の生体内投与が、担癌マウスに対して、腫瘍特異的キラーT細胞の分

化・誘導を介した著明な抗腫瘍効果を発揮することを初めて明らかにした。

したがって、本研究は、キラーT細胞分化機構の解明、及び抗腫瘍免疫調節機構の解明をする上で寄与大である。