



Title	Evidence for the functional binding in vivo of tumor rejection antigens to antigen-presenting cells in tumor-bearing hosts
Author(s)	清水, 淳
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37360">https://hdl.handle.net/11094/37360</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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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）	し 清	みづ 水	じゅん 淳
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 5 6 5	号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 5 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	Evidence for the functional binding in vivo of tumor rejection antigens to antigen-presenting cells in tumor-bearing hosts (担癌宿主中の抗原提示細胞上における腫瘍拒絶抗原の存在)		
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)

外来抗原（非自己抗原）に対する免疫応答誘導の初期段階において、抗原提示細胞（APC）が重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。一般的にAPCは外来抗原を細胞内へ取り込んだ後、APC内にて抗原の分解・断片化（processing）を行い、その後断片化された抗原の一部を自己主要組織適合性遺伝子（MHC）産物と共にAPC細胞表面上に発現し、これをT細胞に対し提示することが知られている。

一方、抗腫瘍免疫応答の誘導におけるAPCの重要性についても、in vivo, in vitro の解析から明らかにされてきた。しかしながら、担癌宿主（tumor-bearing host）中のAPC（TB-APC）は担癌状態が進行する際に、本来のAPCとしての機能・役割をはたしているか否か明らかでない。最近になり、APCが非自己抗原のみならず、自己抗原をも processing 等の一連の過程を経て、APC上に提示していること、またこの様な自己抗原を提示しているAPCがin vivoにて存在することが明らかにされてきた。これらの知見は、自己抗原と同様担癌宿主内に存在する腫瘍抗原を、TB-APCが提示した状態で存在しているのか否かという問題を提起するものである。そこで本研究では、TB-APCの機能に関する解析を目的とした。

### (方法ならびに成績)

腫瘍はBALB/cマウス由来RSV誘発マウス線維肉腫CSA1Mおよびメチルコランスレン誘発線維肉腫Meth A（CSA1Mとは非交差性）を用いた。各々腫瘍担癌マウスの脾細胞を抗Thy1抗体＋補体処理を2回繰り返す事で、APC含有画分を調製した。

1) まず最初に, CSA 1 M 担癌 (7-8 週) マウス中の APC (CSA 1 M TB-APC) が, 正常マウス由来の APC と比して, 正常な抗原提示能を保持しているものか否かについて検討した。抗 TNP ハプテン特異的キラー T 細胞 (CTL) の誘導には, APC による TNP の提示が必要とされるが, この CTL 誘導系において正常 APC あるいは CSA 1 M TB-APC を用いたところ, いずれの場合も同程度の CTL 誘導が認められた。

また, 腫瘍抗原を正常 APC にパルスしこれを用いて *in vivo* 抗腫瘍免疫を誘導する実験系において, 正常 APC のかわりに CSA 1 M TB-APC に Meth A 腫瘍抗原をパルスし免疫誘導を試みたところ, 正常 APC を用いた場合と同様に抗 Meth A 腫瘍抵抗性の誘導が認められた。これらの結果から, 担癌状態といえども TB-APC は正常な抗原提示能を保持していることが確認された。

2) 次に, TB-APC が正常な抗原提示能を維持しているのなら, 自己抗原と同様担癌宿主内に存在する腫瘍抗原を TB-APC は提示した状態で存在しているのか否かについて検討した。CSA 1 M 担癌 (7-8 週) マウスより APC 含有画分を調製し, これを正常マウスに一週間隔で  $4 \times 10^6$  cells/mice/time, 5 回投与し, 最終投与の一週間後に CSA 1 M 腫瘍生細胞による攻撃接種を行った。その結果, 対照群 (正常マウス由来 APC 投与) に比し, CSA 1 M TB-APC 投与により明らかな腫瘍抵抗性の誘導が認められ, CSA 1 M TB-APC はその細胞表面上に腫瘍抗原を提示していることが示唆された。

3) また CSA 1 M 担癌マウス脾細胞から, T 細胞画分, (T+B) 細胞画分を調製し, 各画分による免疫操作を行ったが, 有意な腫瘍抵抗性は認められず, 上記 CSA 1 M TB-APC による抵抗性誘導にはマクロファージ/dendritic cell が重要な存在である事が示された。

4) 更に CSA 1 M TB-APC, Meth A TB-APC 各々により免疫操作を行ったところ, 各 TB-APC は腫瘍特異的抵抗性を誘導し得た。この結果から, TB-APC による免疫誘導は, 非特異的なものではなく, 腫瘍特異的であることが示された。

5) 担癌宿主中の APC が腫瘍抗原を提示しているにもかかわらず, 宿主は腫瘍死に至ってしまう。この点について検討したところ, CSA 1 M 腫瘍担癌マウスの場合, 担癌 6 週以降において TB-APC による腫瘍抗原の提示が認められ, 一方その時点では, 抗原提示を受ける側の CD4<sup>+</sup> ヘルパー T 細胞の機能が低下していることが明らかになった。

#### (総括)

担癌状態において, 種々の免疫抑制現象が知られているが, APC は正常な抗原提示能を保持していること, 更に担癌宿主内に存在する腫瘍抗原を APC が提示した状態で存在していることが明らかになった。一方, 抗原提示を受ける側のヘルパー T 細胞が, 担癌状態において機能低下に陥っていることも示された。これ等の知見は, *in vivo* での APC による腫瘍抗原提示機構, あるいは *in vivo* 抗腫瘍免疫応答の誘導機構を解明するうえで, 重要な知見と思われる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、担癌宿主中の抗原提示細胞（APC）の機能を解明するために、モデル抗原に対する細胞障害性T細胞（CLT）誘導系あるいはin vivoにおける抗腫瘍免疫誘導系を用いて検討した。その結果、担癌状態においては種々の免疫抑制現象が知られているが、APCに関してはその機能（抗原処理・提示能）が正常であることを示すとともに、担癌宿主中に存在する腫瘍拒絶抗原をAPCは提示した状態で存在していることをも明らかにした。一方、抗原提示を受ける側のCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞が担癌状態においては機能低下に陥っていることも示された。

以上、本論文は担癌宿主におけるAPCの機能を明らかにしたもので、学位論文に値するものと思われる、今後、担癌状態の免疫機構を解明するうえで重要な知見であると評価できる。