



Title	癌遺伝子 v-erbB 産物に対するT細胞性免疫応答
Author(s)	森口, 聰
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39251">https://hdl.handle.net/11094/39251</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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

氏 名	もり 森 口 聰
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 4 9 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	癌遺伝子v-erbB産物に対するT細胞性免疫応答
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 松田 嘉 (副査) 教授 濱岡 利之 教授 辻本 賀英

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔 目 的 〕

癌細胞は、自己の細胞に由来するものであり、それに対する免疫応答は一般に誘導されないとされる。しかし、近年、多くの自己蛋白が、免疫細胞系に認識されることが証明された。そこで、癌化に最も中心的働きを演じる蛋白である癌遺伝子のコードする「癌遺伝子蛋白」についても、細胞性免疫応答を誘導し得る可能性が考えられる。そこで、マウス線維芽細胞株に癌遺伝子を導入して形質転換した腫瘍細胞を用いて、癌遺伝子に関連する免疫反応とくに Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) について解析を進め、癌遺伝子産物に対する特異的な免疫反応の誘導による、個体からの癌細胞拒絶の可能性を追及した。

#### 〔 方法ならびに成績 〕

腫瘍細胞の調製；BALB/c マウスの線維芽細胞 BALB/3T3 に、癌遺伝子 v-erb B をレトロウィルス発現ベクターに組み込み、形質転換した細胞の中からヌードマウスに造腫瘍性であるが、BALB/c マウスでは拒絶される腫瘍退縮株 (Regressor) NuT1 と、ヌードマウスにも BALB/c マウスにも造腫瘍性で 2 カ月以内に 100 % 腫瘍死させる腫瘍進行株 (Progressor) BT1 を樹立した。また、腫瘍細胞の対照として他の癌遺伝子 sis を導入した腫瘍細胞株 BALB/sis を作成した。

- 1) BALB/3T3, NuT1, BALB/sis の各細胞をマウスに皮下接種し、3 週間後に Progressor 株 BT1 を接種し造腫瘍能を観察した。BALB/3T3 細胞または BALB/sis 細胞を予め接種した群は、Progressor BT1 が生着増大し腫瘍死するのに対し、Regressor NuT1 細胞を予め接種した群の 100 % は BT1 が生着せず拒絶された。
- 2) Regressor NuT1 細胞を接種したマウスの脾細胞を、マイトイシン C 処理 NuT1 細胞と 5 日間培養した細胞から、Regressor NuT1 のみならず、Progressor BT1 をも傷害する CTL が誘導された。
- 3) さらにこの NuT1 に対する傷害活性は、20 倍数の非標識 NuT1 細胞の共存により完全に阻止され、非標識 BALB/3T3 によっては阻止されなかった。また非標識 BT1 細胞により約 50 % の活性が阻止された。

上記 1) ~3) の結果から Regressor NuT1 の拒絶には T 細胞性免疫が強く関与し、Regressor NuT1 の接種に

より特異的な CTL がマウスに誘導される事が明らかになった。

この CTL は Regressor NuT1 細胞を特異的に傷害するのみならず Progressor BT1 細胞をも傷害し、両腫瘍細胞株に共通の標的抗原が存在することが示された。

CTL の標的となっている腫瘍細胞上の分子を明らかにし、その分子に対する免疫系を樹立すれば、癌細胞を拒絶し得ると考えられる。上記の実験結果からこの標的分子は Progressor と Regressor 両細胞とに共通のものと考えられるが、*v-erbB* 遺伝子産物そのものであるか、それとも *v-erbB* 遺伝子によって続発的に発現された腫瘍関連抗原かを検討するために以下の実験を行った。

- 4) *v-erbB* 遺伝子の部分フラグメントを発現ベクターに組み込み、同系の細胞に導入し、Protein Kinase の大部分を持たない *v-erbB* 蛋白の一部分を安定に発現する細胞株を得ることに成功し、*v-erbB* フラグメント産物の発現を Western Blotting により確認した。この *v-erbB* - DNA フラグメント導入細胞は、*v-erbB* 遺伝子によって続発的に発現された腫瘍関連抗原を持たないと考えられるが、この細胞は Regressor を標的とした CTL 活性を部分的に阻害し、更に、この CTL により特異的に傷害を受け、マウスより誘導された CTL の少なくとも一部は *v-erbB* 産物に直接向かうことが証明された。

#### [総括]

1. 癌遺伝子 *v-erbB* をマウス線維芽細胞 BALB/3T3 細胞に導入して形質転換したものの中から、BALB/c マウスにおいて腫瘍進行株 (Progressor) と腫瘍退縮株 (Regressor) を樹立した。
2. BALB/c マウスに Regressor 細胞を接種することにより、Progressor 細胞に対する移植抵抗性が獲得され、両細胞を特異的に傷害する CTL が誘導された。
3. *v-erbB* 遺伝子の一部を発現し、non-transformed である細胞株も、この CTL の標的となることが証明され、癌遺伝子 *v-erbB* 産物に対して特異的な細胞性免疫反応を誘導し得ることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、癌遺伝子産物に対して細胞性免疫応答を誘導し得るか否かについての基礎的研究で、マウス線維芽細胞株に癌遺伝子を導入して形質転換した腫瘍細胞を用い、癌遺伝子に関する免疫反応とくに Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) についての解析を進め、癌遺伝子産物に対する特異的な免疫反応の誘導による、個体からの癌細胞拒絶の可能性を追及した。その結果、癌遺伝子 *v-erbB* をマウス線維芽細胞 BALB/3T3 細胞に導入して形質転換したものの中から、BALB/c マウスにおいて腫瘍進行株 (Progressor) と腫瘍退縮株 (Regressor) を樹立し、BALB/c マウスに Regressor 細胞を接種することにより、Progressor 細胞に対する移植抵抗性が獲得され、両細胞を特異的に傷害する CTL が誘導された。更に、*v-erbB* 遺伝子の一部を発現し、non-transformed である細胞株も、この CTL の標的となることが証明され、癌遺伝子 *v-erbB* 産物に対して特異的な細胞性免疫反応を誘導し得ることが示された。これらの結果は、癌遺伝子産物に特異的な細胞性免疫反応の誘導により、個体から癌細胞を拒絶し得る可能性を示すものと考えられ、癌に対する免疫学的治療の研究に於ける新しい知見であり、本研究は学位に値するものと考える。