



Title	Suppression of Anti-tumor CD4+ T Cell Responsiveness in the Tumor-bearing State and Its Recovery in in vitro Culture Free of Tumor Burden
Author(s)	成宮, 貴子
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39429">https://hdl.handle.net/11094/39429</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	なる 成 富 貴 子
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 1 2 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 10 月 17 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	Suppression of Anti-tumor CD4 <sup>+</sup> T Cell Responsiveness in the Tumor-bearing State and Its Recovery in <i>in vitro</i> Culture Free of Tumor Burden (担癌宿主の抗腫瘍 CD4 <sup>+</sup> T 細胞免疫応答の抑制とその抑制の可逆性に関する <i>in vitro</i> 解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 濱岡 利之 (副査) 教 授 高井新一郎 教 授 門田 守人

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【 目 的 】

一般に、担癌状態においては宿主免疫能とりわけ T 細胞の応答性は全般的に低下しており、それには様々な免疫抑制機構が関与している事が知られている。当研究室では、T 細胞集団の中で CD4<sup>+</sup> T 細胞集団の機能が CD8<sup>+</sup> T 細胞集団のそれに比べ、より強く抑制されていることを見いだしてきた。さらに CD4<sup>+</sup> T 細胞のうち、腫瘍抗原に反応する抗腫瘍 CD4<sup>+</sup> T ヘルパー細胞は、担癌早期において一旦は活性化されるが、その反応性は担癌状態の進行と共に低下することも見いだしてきた。本研究では、これらの知見をふまえ、担癌末期で抑制された抗腫瘍 CD4<sup>+</sup> T 細胞機能は不可逆的なものか、或いは抑制機構からの離脱条件下で回復しうるものかについて検討した。

## 【 方 法 】

腫瘍には BALB/c マウス由来 CSA1M 線維肉腫を用いた。腫瘍細胞を BALB/c マウス背部皮内に移植し、担癌マウスを作成した。腫瘍移植後 2-3 週または 8-10 週のマウスをそれぞれ担癌早期又は後期マウスとして用いた。リンフォカイン産生に関しては、IL-2 は CTL-2、IL-4 は CT.4S の増殖を指標にして測定した。また、脾細胞分面測定には FITC-conjugated antibody を用い、FACScan にて解析した。

## 【 成 績 】

(1) 担癌早期 (腫瘍移植後 2-3 週) マウス由来脾細胞全画分を 1-3 日間、腫瘍抗原を添加することなく培養したところ、正常脾細胞と異なり強い IL-2 及び IL-4 の産生を認めた。このリンフォカイン産生は、*in vivo* で腫瘍に感作された CD4<sup>+</sup> T 細胞と腫瘍抗原を保持、提示している抗原提示細胞 (APC) の協同作用によることが明らかとなっている。一方、担癌ステージの進行した担癌 8-10 週のマウス脾細胞は弱い IL-2 及び IL-4 産生を示した。(2) 弱い IL-2 及び IL-4 産生を示す担癌後期マウス脾細胞を *in vitro* で 1-2 日間 pre-incubation し、再び fresh medium 中で 1-2 日間培養したところ、非常に高いレベルの IL-2 及び IL-4 の産生を認めた。そのレベルは担癌早期のそれに勝るとも劣らないものであった。このことより、担癌後期で抑制された抗腫瘍 CD4<sup>+</sup> T 細胞応答性は腫瘍による拘束からの離脱条件下で回復することが示された。(3) 担癌 8 週で腫瘍を外科的に切除してから 2 週間後の術後マウス脾細胞

では、早期担癌マウスに匹敵する強いIL-2及びIL-4産生を示した。このことより、担癌後期で抑制された抗腫瘍CD4<sup>+</sup>T細胞応答性は腫瘍切除により in vivo でも回復しうることが示された。(4) 脾細胞中におけるCD4<sup>+</sup>T細胞分画の比率について、正常マウス、早期担癌マウス及び後期担癌マウスの間で比較した。後期担癌マウスにおいてわずかに低下が認められたものの、CD4<sup>+</sup>T細胞の絶対数には差は認められなかった。また、早期及び後期担癌マウスにおいては、pre-incubation の前後にて、それぞれCD4<sup>+</sup>T細胞分画の比率に差異は認められなかった。従って、後期担癌マウスにおけるCD4<sup>+</sup>T細胞応答能低下は、細胞数の減少によるものではなく、CD4<sup>+</sup>T細胞が持つ機能に異常を来たために生じるものであり、pre-incubation 後のリンフォカイン産生の回復は抗腫瘍 CD4<sup>+</sup>T細胞そのものの機能回復によるものと考えられた。

#### 【総括】

担癌ステージの進行とともに起こる抗腫瘍 CD4<sup>+</sup>T細胞の応答能の低下は細胞数の減少によるものではなく、CD4<sup>+</sup>T細胞機能そのものの抑制によるものであり、さらにその機能抑制は不可逆的なものではなく、回復の可能性を有するものである。即ち、担癌状態からの離脱により、抗腫瘍 CD4<sup>+</sup>T細胞の反応性は担癌早期のレベルにまで回復されうることが明らかとなった。

#### 論文審査の結果の要旨

一般に、担癌状態においては宿主免疫能とりわけT細胞の応答性は低下しており、それには様々な免疫抑制機構が関与している事が知られている。本研究は、担癌末期で抑制された抗腫瘍 CD4<sup>+</sup>T細胞機能は不可逆的なものか、或いは如何なる条件下で回復しうるものかについて、CD4<sup>+</sup>T細胞によるリンフォカイン産性能を指標にして検討したものである。その結果、(i) 担癌ステージが進行しても CD4<sup>+</sup>T細胞数の減少はみられない。(ii) 弱いIL-2及びIL-4産生を示す担癌後期マウス脾細胞を in vitro で1-2日間pre-incubation し、再びfresh medium中で1-2日間培養したところ、担癌早期マウスに匹敵するレベルにまで回復した。(iii) 担癌後期で腫瘍を外科的に切除した術後マウス脾細胞でも、同様な回復がみられた。以上、担癌後期で抑制された抗腫瘍 CD4<sup>+</sup>T細胞応答性は in vitro 及び in vivo の両系にて担癌状態からの離脱により、回復しうることが示されたことになる。従って本論文は担癌宿主における免疫抑制現象が可逆的に回復しうることを示し、今後、癌特異免疫応答の増強をはかる上で重要な知見を提供したことになり、学位に値するものと認められる。