



Title	Systemic interleukin-12 displays antitumor activity in the mouse central nervous system
Author(s)	貴島, 晴彦
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40735">https://hdl.handle.net/11094/40735</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	貴 島 晴 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 6 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Systemic interleukin-12 displays antitumor activity in the mouse central nervous system (インターロイキン-12 のマウス髄腔内腫瘍モデルに対する抗腫瘍効果ならびに脳内免疫応答について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 早 川 徹  (副査) 教 授 濱 岡 利 之    教 授 宮 坂 昌 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

インターロイキン-12(IL-12)はNK細胞活性化因子として発見されたが、その強い抗腫瘍効果が注目されることとなり、現在種々の悪性疾患に対して臨床治験がなされている。しかし、脳腫瘍に対するIL-12の治療効果についての報告はない。中枢神経系は、血液脳関門により隔てられ、またリンパ組織を欠くことになど、他の全身の免疫機構とは異なると考えられていたが、最近マイクログリア等による免疫応答などの報告もなされている。IL-12がこのような特殊な組織である脳に原発する腫瘍、特に神経膠腫に対し他の全身の腫瘍と同じような治療効果を示すかどうかをマウス脳腫瘍モデルを用いて検討した。さらに、局所における免疫担当細胞およびサイトカイン産生について検討を加えた。

#### 【方法ならびに成績】

マウス髄腔内播種(MG)モデルは、C3H/HeN マウスに同系腫瘍であるRSV-M グリオーマ細胞  $5 \times 10^6$  個を経皮的に大槽内に移植することにより作製した。このモデルは移植後約5日目より体重の減少と下肢の麻痺などの髄腔内播種症状(MG symptoms)を示し、7日から14日後に死亡する。このように、このモデルはヒト神経膠腫終末期の髄腔内播種を反映するものと考えられる。このモデルに対し、recombinant murine IL-12を  $0.1 \mu\text{g}$  もしくは  $0.5 \mu\text{g}$  を腫瘍細胞移植後3日目から5日目、7日目まで一日一回腹腔内に投与した(ip群)。また局所治療モデルとして、 $0.02 \mu\text{g}$ 、 $0.1 \mu\text{g}$ 、または  $0.5 \mu\text{g}$  を経皮的に大槽内に投与した(it群)。 $0.1 \mu\text{g}$  ip群では、MG symptoms出現までの平均日数が非治療群の8日に比べ12日と延長し、 $0.5 \mu\text{g}$  投与ではその80%が治癒した。一方 it 群ではいずれの投与量においても治療効果は見られなかったが、 $0.02 \mu\text{g}$ 、 $0.1 \mu\text{g}$  it 群では数匹の治癒マウスを認めた。そこで正常マウスにIL-12  $0.5 \mu\text{g}$  を髄腔内に5日間投与したところ、その投与中もしくは投与後に数匹のマウスが死亡した。これらの結果は、IL-12の脳腫瘍局所治療も抗腫瘍効果を示すが、その髄腔内大量投与は何らかの毒性を示す可能性があることを示唆した。

$0.5 \mu\text{g}$  ip 群のマウスを治療開始後から経時的に屠殺し組織学的検索を行ったところ、 $0.5 \mu\text{g}$  ip 群では非治療群に比べ腫瘍内リンパ球浸潤を強く認めた。それらはCD4およびCD8陽性細胞が主であった。また脳脊髄腔の所属リンパ節の一つである頸部リンパ節を  $0.5 \mu\text{g}$  ip 群のマウスより摘出後リンパ球を分離し、その分画をフローサイトメトリー

にて解析した。さらにガンインターフェロン(IFN- $\gamma$ ) および IL-10の分泌を ELISA 法にて測定した。治療群では非治療群に比べ頸部リンパ節におけるCD4およびCD8陽性細胞数の有意な上昇をみとめたが、それらの上昇は脾臓においては認められなかった。また治療群では非治療群に比べ IFN- $\gamma$  分泌の有意な上昇を認めた。IL-10の上昇も認めたが、それらは IFN- $\gamma$  よりも早期に減衰した。

さらに IL-12の腹腔内投与により治癒したマウスに同細胞数の RSV-M グリオーマ細胞を細移植したところその腫瘍は拒絶された。しかし同系由来の他の腫瘍は拒絶されず、腫瘍特異的な免疫記憶細胞の存在も確認された。またヌードマウスで MG モデルを作製したところ IL-12の治療効果は認められなかった。これらのことより、IL-12の髄腔内腫瘍に対する抗腫瘍効果はT-リンパ球を介するものが中心であることが示唆された。

#### 【総括】

移植された髄腔内腫瘍はおそらく頸部リンパ節などを介し全身の免疫機構に認識されるものと考えられる。また頸部リンパ節における IFN- $\gamma$  の分泌増加は髄腔内における Th1細胞の活性化を反映しているだけでなく、アストログリアやマイクログリアなどの髄腔内の抗原認識に関与する細胞も活性化されていると考えられる。IL-12はこのように認識され髄腔内の腫瘍細胞に対するT-リンパ球を中心とした宿主免疫系の抗腫瘍反応を強く惹起することにより、その効果を発揮していることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

インターロイキン-12は、種々の腫瘍に対し抗腫瘍効果を示すことが知られている。しかし、インターロイキン-12の髄腔内腫瘍に対する効果についての報告はなされていない。本論文は、免疫学的特殊部位であると考えられている髄腔内においても、インターロイキン-12が抗腫瘍効果を示すかどうかを検討した初めての報告である。動物モデルとして、マウス髄腔内播種モデルを作製し、インターロイキン-12を投与することにより、治療効果を観察している。その結果、腹腔内投与によりインターロイキン-12は髄腔内腫瘍に対しても強い抗腫瘍効果を有することが示されている。また免疫組織学的解析や頸部リンパ節の解析により、その抗腫瘍効果にはTリンパ球が強く関与していることが示されている。また頸部リンパ節のサイトカイン産生能を見ることにより、脳脊髄腔内にもサイトカインが抗腫瘍効果に働いている可能性を示唆している。これらの結果は、脳内免疫応答を解明する上で重要な手がかりになるものと期待される。

以上より、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。