The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Administration of IL-12 Induces a CD3+CD4-CD8-B220+ Lymphoid Population Capable of Eliciting Cytolysis Against Fas-positive Tumor Cells
Author(s)	筒井, 建紀
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41063
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 72 】

氏　　名	筒井建紀（つついたてき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　13505　号
学位授与年月日	平成10年1月7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	Administration of IL-12 Induces a $CD3^+CD4^-CD8^-B220^+$ Lymphoid Population Capable of Eliciting Cytolysis Against Fas-positive Tumor Cells (Fas陽性腫瘍細胞傷害活性をもつ$CD3^+CD4^-CD8^-B220^+$T細胞サブセットのIL-12による誘導)
論文審査委員	(主査) 教授　村田　雄二 (副査) 教授　濱岡　利之　　教授　門田　守人

論文内容の要旨

(目的)

インターロイキン12（IL-12）は，主にマクロファージ・dendritic cell等により産生され，T細胞・ナチュラルキラー（NK）細胞に作用して，強力な細胞性免疫を誘導することが知られている。すなわち，細胞傷害性T細胞（CTL）及びNK細胞の細胞傷害活性の増強，インターフェロン-γ(IFN-γ)産生誘導，T細胞の増殖促進，T helper 1(Th1)細胞の分化促進などである。その結果，IL-12は，感染抵抗性の増強，免疫不全症の改善のみならず，強力なin vivo抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。一般にCTLが標的細胞を破壊する機構として，パーフォリンによる機構及びFas-Fas ligand（FasL）による機構の2つが存在することが報告されている。しかし，IL-12により誘導される抗腫瘍効果のメカニズムについては，不明な点も多い。本研究では，IL-12により誘導される抗腫瘍効果のメカニズムに，Fas-Fas Lによる機構が存在するか検討した。

(方法)

腫瘍細胞として，BALB/cマウス由来CSA1M繊維肉腫細胞及び（C57BL/6×C3H/He）F1（B6C3F1）マウス由来OV-HM卵巣腫瘍細胞を用いた。それぞれ担癌マウスを作成し，リコンビナントIL-12(rIL-12)を腹腔内投与し，その脾細胞及び腫瘍細胞を用いて解析した。細胞表面抗原は，flow cytometryを用いて解析した。FasLの発現は，^{51}Cr release assayによるFas transfectantに対する細胞傷害性を用いて示した。mRNAの発現は，RNase protection assayを用いて検出した。

(成績)

(1)二つの腫瘍（CSA1M，OV-HM）において，担癌マウスを作成しrIL-12を投与すると，両者とも完全な腫瘍の退縮が認められた。(2)CSA1Mは，Fas抗原陽性であり，IFN-γ刺激によりその発現は増強した。また，抗Fas抗体及びFasL陽性細胞による細胞傷害性も認めらることより，CSA1Mに存在するFas抗原は機能的なものであることが確認された。一方，OV-HMは，Fas抗原陰性であり，IFN-γ刺激によってもその発現は認められなかった。(3)rIL-12投与により両腫瘍担癌マウス共に，spleenに$CD3^+CD4^-CD8^-B220^+$のphenotypeをもつT cell populationが誘導

された。このphenotypeをもつT細胞は，in vitroでCSA1Mに対して，　Fas-FasLを介する細胞傷害性を持つことが示された。(4)両腫瘍担癌マウスの腫瘍塊から調製されたRNAを用いて，FasLの発現をRNase protection assayにて検出した。その結果，rIL-12を投与することにより退縮しつつある両担癌マウスの腫瘍塊には，rIL-12未投与のマウスの腫瘍塊には認められなかったFasLのmRNAの発現が認められた。

(総括)

IL-12の奏効する二つのマウス腫瘍系において，IL-12の投与により，spleenに$CD3^+CD4^-CD8^-B220^+FasL^+$のphenotypeをもつT cell populationが誘導された。またIL-12を投与することにより退縮しつつある両腫瘍塊には，IFN-γを産生するT cellや$FasL^+$ T cellの浸潤が認められることより，IL-12は，IFN-γを介してFas^+ CSA1MのFas抗原の発現をさらに上昇させるとともに，Fas-FasLを介するメカニズムによりFas陽性腫瘍に対し細胞傷害性を持ちうることが認められた。即ち，IL-12により誘導される抗腫瘍効果のメカニズムに，Fas-FasLによる機構が存在することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，IL-12により腫瘍の完全退縮が認められる担癌マウスモデルを用いて，IL-12の抗腫瘍サイトカインとしてのメカニズムを明らかにするために，主に細胞生物学的手法を用いて解析が行なわれた。

その結果，IL-12を投与されたマウスのspleenに$CD3^+CD4^-CD8^-B220^+FasL^+$のphenotypeをもつT cell population が誘導され，Fas陽性腫瘍細胞に対して細胞傷害活性を持ちうることが示された。また，このFasL陽性細胞はIL-12を投与された担癌マウス腫瘍塊においても検出され，Fas陽性腫瘍に対して腫瘍の拒絶に関与している可能性が示された。すなわち，IL-12により誘導される抗腫瘍効果のメカニズムに，Fas-FasLによる機構が存在することがはじめて示唆された。

現在，ヒトに対する癌治療は，手術療法・化学療法・放射線療法を中心とした集学的治療により行われている。今後，この研究をもとにIL-12をはじめとしたサイトカインによる癌の免疫療法が展開されることが予想される。よって，本研究は学位に値するものと考えられる。