



Title	A Role of Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) in Tumor Immunity : T Cells with the Capacity to Reject Tumor Cells Are Generated But Fail to Migrate to Tumor Sites in IFN- $\gamma$ -deficient Mice
Author(s)	中島, 千種
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43702">https://hdl.handle.net/11094/43702</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 <a href="#">ご参照</a> 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	なか しま ち ぐさ 中 島 千 種
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 6 8 5 9 号
学位授与年月日	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	A Role of Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) in Tumor Immunity: T Cells with the Capacity to Reject Tumor Cells Are Generated But Fail to Migrate to Tumor Sites in IFN- $\gamma$ -deficient Mice (腫瘍免疫における IFN- $\gamma$ の一つの役割: IFN- $\gamma$ 欠損マウスでは抗腫瘍 T 細胞の誘導は起こるが、T 細胞の腫瘍局所浸潤能が障害されている)
論文審査委員	(主査) 教授 濱岡 利之  (副査) 教授 宮坂 昌之 教授 門田 守人

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### 【目的】

IL-12による腫瘍退縮には、IL-12によるT細胞からのIFN- $\gamma$ 産生が必須条件である。しかし、IFN- $\gamma$ が腫瘍退縮においてどのような役割を果たすかについては完全には明らかではない。IFN- $\gamma$ はTh1免疫応答での重要なサイトカインであるにも拘わらず、IFN- $\gamma$ 欠損T細胞はwild-type (WT) T細胞に比し、勝るとも劣らぬ免疫応答を示すことが報告されている。しかしその強い免疫応答はMLRや抗アロCTL応答など、主にin vitro培養系で観察されてきたものである。そこで本研究はIFN- $\gamma$ マウスT細胞の強いin vitro免疫応答能が、in vivoにおける免疫応答、とりわけ腫瘍拒絶に関与するか否か、もし関与しない場合は如何なるメカニズムに欠陥があるのかについて検討することを目的とした。

##### 【方法ならびに成績】

方法: BALB/cマウスとそのIFN- $\gamma$ マウス、及びBALB/c由来線維肉腫CSA1Mを用いた。CSA1M腫瘍細胞をMitomycin Cで処理し、これを腫瘍ワクチンとして3回腹腔内投与することにより免疫操作を行った。

成績: (1) IFN- $\gamma$ マウスは、WTに比し強いMLR反応を示すことを確認した。(2) 担癌マウスあるいは免疫操作を行ったマウスの脾細胞全画分培養系でIFN- $\gamma$ マウス由来の抗腫瘍T細胞はWTに比し高レベルのIL-2産生を示した。従ってIFN- $\gamma$ マウスT細胞は、WTと同等以上に腫瘍抗原感作を受けていることがわかった。(3) 担癌マウスあるいは免疫操作を行ったマウスのT細胞を用いてWinn Assayを行うと、IFN- $\gamma$ T細胞はWT T細胞と同等に腫瘍細胞を中和した。よって、IFN- $\gamma$ マウスにおいてもWTと同等に腫瘍細胞中和能を持つ抗腫瘍T細胞が誘導されていることが明らかとなった。(4) 腫瘍細胞免疫操作後の腫瘍生細胞接種に対してはIFN- $\gamma$ マウスは減弱した拒絶能を示した。これは攻撃接種された腫瘍細胞部位への単核球浸潤の減弱と相関した。(5) 従来から報告しているように、WTマウスではIL-12治療によって腫瘍が拒絶されるが、IFN- $\gamma$ マウス腫瘍塊にはT細胞浸潤が起こらず、拒絶も誘導されなかった。(4) 担癌マウスあるいは免疫操作を行ったマウスのT細胞をドナーとしてT細胞Migration assayを行うと、IFN- $\gamma$ T細胞はレシピエント担癌マウスの腫瘍塊へ浸潤出来なかった。

## 【総括】

以上より、IFN- $\gamma$ 欠損マウスはリンパ臓器における抗腫瘍T細胞の誘導には欠陥がないが、T細胞が炎症局所へ浸潤する能力に根本的な欠陥が存在し、その結果、in vivo 腫瘍拒絶を惹起出来ないことが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、IFN- $\gamma$ 欠損マウスにおいて、T細胞はWTマウスと同程度に腫瘍抗原に対する感作を受けるが、T細胞が腫瘍局所へ浸潤する能力に根本的な欠陥が存在し、その結果、in vivo 腫瘍拒絶を惹起できないことを示した。即ち、IFN- $\gamma$ は抗腫瘍T細胞の感作・誘導よりも、むしろ抗腫瘍T細胞の腫瘍局所浸潤能を誘導することを介して、腫瘍拒絶反応に関与することを明らかにした。これは、免疫応答におけるIFN- $\gamma$ の新たな役割を解明したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。