

氏名(本籍)	菅 間 博 (茨城県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第575号
学位授与年月日	平成2年1月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	癌特異免疫に関する免疫病理学的研究 (癌細胞に於ける MHC クラス II 抗原の発現及びモノクローナル抗体による 肺癌特異抗原の検討) (dissertation 形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 柏木平八郎
副査	筑波大学教授 医学博士 田村昇
副査	筑波大学教授 医学博士 長谷川鎮雄
副査	筑波大学教授 医学博士 安羅岡一男
副査	筑波大学教授 医学博士 山口誠哉

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

癌細胞に対する特異的な免疫の成立を解明する目的で、①癌組織へのリンパ球浸潤に伴う癌細胞上における主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスII抗原の発現の検討、および②モノクローナル抗体による癌特異抗原の解析を行った。

〈対象と方法〉

①若年者の甲状腺癌9例の切除標本を対象とし、通常の病理組織学的検討に加え、T・B細胞に対するモノクローナル抗体、マクロファジマーカーに対する抗体、抗IgG及び抗IgM重鎖抗体、ヒトHLA-DR抗原非多形部分に対する抗体を用いて免疫染色を行い、浸潤リンパ球の種類、および癌細胞におけるHLA-DR抗原の発現の有無を検討した。

②ヒト肺小細胞癌より樹立したTKB-2株を免疫原細胞とし、マウス骨髄細胞(p3x63Ag8U1)を用い、細胞融合法によりハイブリドーマ細胞を作製し、モノクローナル抗体を得た。モノクローナル抗体と癌細胞との反応性は、免疫組織染色およびenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)により検討した。なお対照正常細胞として線維芽細胞およびリンパ芽球様細胞株、対照癌細胞として肺癌培養細胞株および非肺癌由来の悪性細胞培養株数種を用いた。

〈結果および考察〉

①若年者の甲状腺癌においては、癌組織周辺のリンパ球浸潤の程度と癌の進行度との間に明らかな関連を認めた。リンパ球浸潤の軽度な症例では、浸潤細胞の大部分はT細胞であった。これに対

しリンパ球浸潤の高度な症例では、T細胞は癌細胞に近接する領域に多数認められ、B細胞はその周辺にリンパ濾胞を形成し、多数の形質細胞も認められた。癌細胞上にはHLA-DR抗原の発現が認められた。これら所見は、HLA-DR抗原の発現が癌化に伴う一次的なものでなく、リンパ球浸潤に伴う二次的現象である可能性を示唆している。この可能性は、インターフェロン γ を用いて肺癌培養細胞にMHCクラスII抗原を誘導する実験結果によっても裏づけられた。

②細胞融合法を3回行った結果、TKB-2株細胞に対して特異性の高い13種のモノクローナル抗体を得たが、そのうち免疫組織学的に各種の肺癌細胞に対し特異性の高い2種の抗体(MAb 8, MAb 15)を得た。両モノクローナル抗体は非癌組織とはほとんど反応しなかったが、各組織型の肺癌に良く反応し、特に未分化大細胞癌に対する反応性が高かった。MAb 8の認識する抗原は、シアル酸を含まない糖鎖を有し、分子量は48,000であった。これに対しMAb 15が認識する抗原決定基はシアル酸を含むペプチドで分子量は85,000と45,000(gp 85/45)の2種で、gp 85/45は増殖の盛んな癌細胞の細胞膜に発現されることが観察された。さらにMAb 15をin vitroで癌細胞培養液に添加すると、細胞増殖が抑制された。これらの成績からMAb 15が認識するgp 85/45は、癌細胞増殖と関連した細胞膜の機能単位であり、増殖因子の受容体である可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

菅間氏は若年者の甲状腺癌の摘出標本を対象に、免疫病理組織学的に検討した結果、癌の進展度に相関するリンパ球浸潤を認め、かつ癌細胞上にMHCクラスII(HLA-DR)抗原の発現を認め、この抗原の発現はリンパ球の浸潤に依存性と考えられる所見を得た。かかる成績は若年者の甲状腺癌においては癌細胞が非自己と認識され、その病態に免疫現象が関与している可能性を示唆するものである。

さらにヒト肺癌細胞を用いて作成したモノクローナル抗体の一種MAb 15の認識する糖蛋白gp 85/45は、肺癌に特異性の高い腫瘍関連抗原であることを見だし、gp 85/45が肺癌細胞の増殖に関与する機能性抗原である可能性を示唆する所見を得た。

癌に対する免疫現象の解明にかかわる重要な課題として、宿主の癌細胞に対する非自己認識及び癌特異抗原の問題がある。菅間氏があげた上記の成果は、癌免疫の解明に貢献し、将来大いに発展が囑望される研究と考えられ、その論文は十分博士論文に値するものと判断される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。