

氏名(本籍)	なか がわ くに お	中川邦夫(京都府)
学位の種類	医学	博士
学位記番号	博乙第	477号
学位授与年月日	昭和63年10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	悪性脳腫瘍に対する免疫学的治療法確立のための基礎的研究	
主査	筑波大学教授	医学博士 小磯謙吉
副査	筑波大学教授	医学博士 岩崎洋治
副査	筑波大学教授	医学博士 大貫稔
副査	筑波大学教授	医学博士 小形岳三郎
副査	筑波大学教授	医学博士 田村昇

論文の要旨

a. 目的

悪性脳腫瘍に対する免疫学的治療法は、正常組織に障害を与えず、腫瘍特異的な点で、有用であると考えられる。そこで、第1部ではマウス脳腫瘍およびマウス線維肉腫に対するキラーT細胞の抗腫瘍効果を *in vitro*, *in vivo* で検討した。第2部では、放射線治療とリンパ球の併用効果について検討した。

b. 実験結果

1. マウス脳腫瘍に対するキラーT細胞

A/Jマウスにラウス肉腫ウィルスで誘発した脳腫瘍に対するキラーT細胞の活性を、⁵¹Cr細胞障害性試験で検討した。その結果、背部皮下に腫瘍を接種したマウスでは所属リンパ節細胞に強い細胞障害性が認められた。ところが脳内に接種した群ではリンパ節には活性がなく、脾臓にキラーT細胞の活性が認められた。以上から、脳腫瘍に対してもキラーT細胞が誘導されること、キラーT細胞の誘導には可溶性抗原物質などのキラーT細胞誘導因子の関与が示唆された。

2. キラーT細胞の *in vivo* での抗腫瘍効果

抗原性・免疫原性の高いマウス線維肉腫 (FSa-I) に対しては、キラーT細胞は強い抗腫瘍効果を示した。一方、マウスに自然発生した、抗原性・免疫原性の低い線維肉腫 (FSa-II) に対しては、殆ど抗腫瘍効果が認められなかった。ところが、FSa-II に対して誘導されたキラーT細胞は、FSa-I に対しては強い抗腫瘍効果を示した。この結果から、FSa-II に対してもキラーT細胞が誘導され

るが、それ以上にサプレッサー細胞が相対的に優位であるために、抗腫瘍効果が抑制されると考えられた。

3. 腫瘍抗原による免疫発現機構

そこで、FSa-IおよびFSa-IIを全摘出し、4, 8, 15, 30, 60日後に再発のないマウスに尾静脈からそれぞれの腫瘍細胞を 1×10^4 注入してLung Colony assayを行なった。FSa-Iでは8日目以後60日まで全くコロニーを作らなかつた。FSa-IIでは30日目にやや対照より低下したが、15日, 60日では正常と有意差なくコロニーを形成した。このコロニー数は24時間前に抗I-J^K抗体を投与しておくとき有意にコロニー数が低下した。以上より低免疫原性の腫瘍では摘出後も長時間サプレッサーT細胞が誘導され続けていることが示唆された。そこで、FSa-I, FSa-IIを3 MKC 1で破壊して、可溶性抗原物質(STA)を抽出し、正常マウス免疫して脾細胞の機能を検討した。その結果、FSa-IのSTAではキラーT細胞を、FSa-IIのSTAはサプレッサーT細胞を誘導することが判明した。次にFSa-IIのSTAをS-200カラムでゲルろ過し、4分画を得た。核分画で正常マウスを免疫し、それぞれの機能を検討すると、第1分画にはキラーT細胞の誘導能、第2分画にはサプレッサーT細胞誘導能が存在した。現在、単離精製を行なっている。

4. ナチュラルキラー(NK)細胞と放射線の併用効果

マウスの自然発生線維肉腫(FSa-II)に対する、in vivoでの腫瘍中和試験を行なった。正常リンパ球と放射線を併用することによって抗腫瘍効果が増強された。次に、放射線により抗腫瘍効果を増強させる正常リンパ球のサブポピュレーションの検討を行なった。その結果、全身照射で増強されること、抗アシアロGM 1抗体でその機能が消失することから、NK細胞がその主役と考えられた。

5. LAK細胞と放射線の併用効果

担癌患者からも容易に得られ、しかもNK細胞を多く含むLymphokine activated killer(LAK)細胞と放射線の併用効果について検討した。ラット脳腫瘍9Lに対して1:100の細胞比、5 Gyの照射で最も強い抗腫瘍効果が得られた。この抗腫瘍効果は、抗アシアロGM 1抗体と補体によって有意に低下したことからNK細胞が主体と考えられた。また細胞障害性のメカニズムとしては①LAK細胞と腫瘍細胞の接触、②LAK細胞の放出する細胞障害性因子の存在、③放射線により、この因子の放出が増強されることの3点が示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究の第1部で明らかにされたように、マウスに自然発生し、低免疫原性である腫瘍にも、キラーT細胞を誘導する抗原物質が存在することは極めて興味深い。この物質の精製が行われればその応用範囲は広く今後の発展が期待される。第2部ではリンパ球と放射線の併用によって抗腫瘍効果が増強されることが明かとなった。LAK細胞は患者自身からも得ることが可能であるので、臨床応用により、脳腫瘍に対する治療成績向上が期待される。

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。