

【1】

氏名(本籍)	えびはら つぎ お 海老原 次 男 (茨城県)		
学位の種類	医 学 博 士		
学位記番号	博 甲 第 924 号		
学位授与年月日	平成 3 年 5 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	胃癌患者におけるリンフォカインによるサブレッサーT細胞の誘導 (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	大 川 治 夫
副査	筑波大学教授	医学博士	杉 田 良 樹
副査	筑波大学教授	医学博士	田 村 昇
副査	筑波大学助教授	医学博士	赤 座 英 之

論 文 の 要 旨

[目的]

癌患者において、癌細胞を排除しようとする「正」の細胞性免疫応答に対する抑制機構としてのサブレッサー細胞の機能と表現型とを検討する。

[対象と方法]

日本胃癌研究会の分類によるstageIIIまたはIVの胃癌患者20名を対象とし、癌の進行度に従い、遠隔転移が認められない癌の切除可能群と、遠隔転移のため外科的切除ができない切除不能群とに分類した。正常対照群として患者群と年齢分布が同様な健康人10名をおいた。

サブレッサー細胞の活性測定は、標的細胞障害試験の系に対する抑制活性を測定して行った。すなわち、⁵¹Cr標識Daudi細胞を標的細胞とし、rIL2活性化末梢血リンパ球をeffectorとした標的細胞障害活性測定に、サブレッサーを含む細胞としてT細胞増殖因子(TCGF, PHA刺激ヒト脾細胞培養上清)を加えて活性化した末梢血リンパ球を加えた結果観察された細胞障害活性と、サブレッサーを含む細胞を加えない場合の細胞障害活性との比率から算出した。

サブレッサー細胞の表現型は、リンパ球表面抗原に対する各種のモノクローナル抗体を用い、FACSにより解析した。

[結果および考察]

癌患者由来のTCGF活性化末梢血リンパ球は、その加えた細胞数に比例して自己のrIL2活性化末梢血リンパ球が示す標的細胞に対する障害活性を抑制した。この抑制活性は、正常人由来のTCGF活

性化末梢血リンパ球を加えた場合には認められず、癌患者、とくに進行した切除不能群由来の細胞を用いた場合に強く認められた。これより、癌患者末梢血リンパ球中には癌細胞量に依存して活性化されたサブレッサーT細胞が存在し、これらサブレッサーT細胞がTCGFの存在下に培養され、増強されたものと推考した。

FACSを用いて解析すると、TCGF活性化末梢血リンパ球は、癌患者群および正常対照群いずれにおいても、CD8⁺CD11⁻のT細胞比率が培養前の約3倍に増加し、全体の50~60%を占めた。逆にCD8⁺CD11⁺T細胞やLeu7⁺and/orCD16⁺の細胞はほとんど認められなかった。さらにCD8⁺CD11⁻細胞をFACSによるcell sortingで集め、細胞障害活性に対する抑制活性を測定すると、強い抑制活性を認めた。

以上の結果より、癌患者由来のTCGF活性化末梢血リンパ球には、細胞障害活性を抑制するサブレッサー細胞の存在することが示唆され、この抑制活性を示す細胞はCD8⁺CD11⁻表現型をもつ細胞に属することが推察された。癌の進行に伴いこのサブレッサー細胞による抑制活性が強く認められたことは、進行癌の患者では癌を排除しようとする「正」の細胞性免疫監視機構が破綻し、癌細胞がますます増殖しやすくなることを説明する一つの実験的根拠と考えられた。

審 査 の 要 旨

癌細胞などの異常細胞を標的とし、免疫監視機構によりこれを排除しようとする細胞活性はキラー細胞活性とよばれるが、この「正」の細胞障害作用に拮抗し、細胞障害作用に抑制的に働くサブレッサー細胞の存在することが想定されている。かかるサブレッサー細胞に関しては実験動物では広く研究されているのに対し、ヒトの細胞を用いた研究は少なく、不明な点が多かった。海老原次男氏の一連の研究による業績は、1)ヒトの細胞を用いてサブレッサー細胞活性の測定法を確立し、2)進行した胃癌患者においてサブレッサー活性が亢進し、3)サブレッサー細胞がCD8⁺CD11⁻の表面抗原をもつT細胞に属する、などの事実を明らかにした点は大いに評価される。これら海老原氏らの報告は、国内は勿論、国際的な一流専門誌でも高く評価されている。今後、癌の進行とサブレッサー細胞活性との相関の詳細な分析、サブレッサー細胞活性の分子生物学的な究明が進めば、臨床応用に直結する発展も期待される。

以上より本論文は医学博士学位論文に値するものと判定した。

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。