

【 89 】

氏名	工藤 昂 く どう たかし
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第376号
学位授与の日付	昭和43年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Studies on the Role of Host Resistance in the Therapy of Mouse Ascites Hepatoma MH 134 (マウス腹水肝癌 MH134 の治療に關与する宿主抵抗性の研究)
論文調査委員	(主査) 教授 木村忠司 教授 伊藤鉄夫 教授 本庄一夫

論 文 内 容 の 要 旨

近年実験腫瘍の一部に癌特異抗原が立証されているが、なぜかような腫瘍でも宿主の制御を逸脱増殖して宿主を殺すかが問題となる。もしわずかでも腫瘍に対する宿主抵抗性があるならば治療上それを利用強化すべきである。本研究では MH 134 に有効とされる mitomycin C および nitromin 或るいは癌自身による宿主免疫能の低下さらにはリンパ系細胞による癌に対する宿主抵抗性の強化を試みた。実験の結果は次のごとくであった。

(1) mitomycin C (30 γ) および nitromin (600 γ) の腹腔内投与により C3H マウスにおける hemolysin 産生能の低下が抗原前投与においても後投与においても認められた。ovalbumin による遅延型アレルギー皮膚反応の発現も mitomycin C (400 γ) 或るいは nitromin (10mg) により抑制された。

(2) MH 134 (C3H マウス源発) により腹水型および皮下型の腫瘍を作り、その担癌 C3H マウス (H-2^k) に BALB/C マウス (H-2^d) の皮膚を移植した。担癌マウスにおいて graft rejection の能力の低下が認められた。すなわち生着期間は対数変換により有意の差が認められた。

(3) 担癌体における免疫能の増強として先ず BCG (0.05mg) の感作を行ない、8日目 10^6 の MH 134 を移植した。腫瘍の軽い増殖抑制がグラフで推察されたが、平均ベクトルの差の検定でも、平均生存日数の差の検定でも有意の差は認められなかった。次に担癌体に脾細胞 (2×10^6) の輸入を試みた。生後8週間のマウスにおいてのみ延命効果が認められた。さらに脾細胞と腫瘍細胞を in vitro (Hanks 液内) で接触後その suspension を移植して脾細胞の抗腫瘍性を調べた。すなわち BALB/C マウスに 2×10^6 の腫瘍細胞が注射され12日後に脾臓が摘出された。その脾細胞 3×10^6 と 10^6 腫瘍細胞とが同時に C3H マウスに接種された。腫瘍の増殖抑制がグラフ上でも平均ベクトルの差の検定でも認められ、延命効果も現われた。また BCG (0.05mg) 感作後20日目脾細胞 6×10^6 と腫瘍細胞 10^6 との同時接種で延命効果が見られた。

(4) 腫瘍細胞 10^6 とこの腫瘍細胞で免疫された BALB/C マウス脾細胞 2×10^6 とを medium 199 内で接触させその suspension を皮下型或るいは腹水型として C3H マウスに移植した。さらに nitromin (20 γ)

が8日目と10日目に注射された。皮下型腫瘍の増殖抑制がグラフ上に見られ、皮下および腹水両型に延命効果が認められた。BCG 感作脾細胞ではグラフ上皮下型の軽い増殖抑制が認められ、延命効果は腹水型にのみに見られた。

(5) これら脾細胞の MH 134に対する働きを腫瘍で免疫された BALB/C 脾細胞 2×10^5 あるいは BCG で感作された 2×10^5 の C3H 脾細胞と 10^5 腫瘍細胞とを Leighton 管内で培養し、その cover slip を引き出し染色観察した。腫瘍で免疫された脾細胞に顕著な aggregation が見られた。

これらの事実は担癌体の免疫能の低下および治療時におけるその危険性を示すとともに、文献を加えて論じられている担癌宿主の immunological Paradox あるいは immunological tolerance の緩和に対する一手段を示している。この免疫リンパ球の腫瘍細胞に対する immunological memory の効果は宿主の癌に対する resistance として将来人癌の治療にも応用し得る手がかりになるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

工藤は腫瘍に対する宿主抵抗力の強化策を追求する目的で動物実験を行なった。まず C3H マウスを実験動物、MH 134腫瘍を移植腫瘍として用いた。免疫力の変化を誘発する手段としては、1) その減弱化のためには Mitomycin および Nitromin の腹腔内投与、担癌動物の作製 2) 免疫力の強化策としては種々な条件下のリンパ系細胞の移入を行なった。結果として 1) 制癌剤の腹腔内投与は hemolysin 産生能を低下し、ovalbumin による遅延性アレルギー皮膚反応を抑制する。また担癌マウスは皮膚の Homograft 移植に対して拒否反応が低下する。すなわち以上の処置は腫瘍に対する抵抗力の減退を示唆する。2) これに対して同種マウスの脾臓細胞の輸入、また脾臓細胞と腫瘍細胞とを接触させしめる後に採取した同種脾臓細胞の suspension の輸入、などは腫瘍の増殖を抑制し延命効果をあげた。BCG 感作動物でも抵抗力はわずかながら増強する。3) 次に腫瘍で免疫された同種マウスの脾細胞と腫瘍細胞とを Leighton 管内で培養して観察すると脾細胞に顕著な aggregation が見られる、以上から免疫リンパ球の腫瘍細胞に対する immunological memory は宿主の癌に対する抵抗力増加を期待しうるものとして将来人癌治療への手がかりを与えるものである。

本論文は学術上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。