

氏 名	弓 取 克 弘 ゆみ とり かつ ひろ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 587 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 23 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	ウイルス感染 glioma 細胞膜成分による脳内移植 glioma に 対する免疫効果

論文調査委員 (主査) 教授 濱島義博 教授 日沼頼夫 教授 半田 肇

論 文 内 容 の 要 旨

悪性腫瘍に対する特異的免疫療法を行うに際し、腫瘍の抗原性の低いことは一つの大きな問題点だと思われる。抗原性を高める努力が多く研究者によりなされてきたが、腫瘍細胞に virus を感染させることにより抗原性が著しく高められたという事実が Lindenmann により示された。そこで本実験において、免疫学的に特殊な場だと考えられている脳に移植された腫瘍に対しても、皮下に移植された腫瘍に対すると同様に、virus 感染腫瘍細胞の膜成分による免疫は、腫瘍細胞のみの膜成分による免疫より、より強力な抵抗性を誘導し得るか否かを検討した。さらに臨床症例への応用の可能性を検討するために、前もって腫瘍を脳内に移植した後、免疫を行いその効果を調べた。膜成分で免疫を行った後に（14日後）腫瘍細胞を脳内移植したところ、virus 感染および非感染腫瘍細胞は共に有効であることがわかった。両者の間には著明な効果の差は認められなかった。そこで、膜成分を稀釈し免疫を行い14日後に腫瘍を脳内移植したところ、virus 感染腫瘍細胞の方がはるかに有効であることが明らかになった。virus 感染腫瘍細胞膜成分による免疫の腫瘍に対する特異性は、footpad test を行うことにより確認した。また、virus 自体の、あるいは virus 感染により生じた物質、例えば interferon、などによる効果でないことも確認した。次いで腫瘍脳内移植後、両成分による免疫の効果を検討したところ、少量の細胞を移植されたマウスに、virus 感染腫瘍細胞膜成分で早期に免疫を行った場合にのみ、効果は認められた。即ち、著明な生存期間の延長と10匹中3匹に腫瘍の退縮が認められた。これらの効果は、virus 感染腫瘍細胞膜成分による免疫が強力であること、早期では腫瘍細胞の数も少なく宿主の免疫能低下も軽微であることなどによると推定される。そこで腫瘍皮下移植2週間後、4週間後の、T-cell の機能を検討した。2週目の T-cell 機能は、4週目の T-cell 機能に比べて抑制の程度は軽微であることが明らかにされた。また、2週目においては殺細胞性に働く Killer T-cell の機能は他の T-cell の機能に比べて、有意な低下は認められなかった。

以上の結果は、手術により大部分の腫瘍を除去した症例へ対する補助的療法の可能性を充分に示唆すると考えられる。脳腫瘍患者は腫瘍が極度に大きくなり、著明な免疫能の低下が認められる悪液質に至る前

に、脳圧亢進あるいは vital center への影響で死亡する。本実験においても、腫瘍を皮下移植すると 8 週目位で死亡するのに比べ、脳内に腫瘍を移植されたマウスは、著明な免疫能低下の認められない 2~3 週目に死亡することが示された。さらに CT scan の出現により最近では脳圧亢進に至る以前の小さな脳腫瘍の検出も可能となっている。以上のことは脳腫瘍に対する、特異的免疫療法の可能性を強く示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

皮下移植腫瘍系において、ウイルス感染腫瘍細胞 (MVT) は非感染腫瘍細胞 (MT) より、より強力な特異的免疫を誘導することが多くの研究者により示されてきた。本実験においては免疫学的に特殊な場である脳に移植された腫瘍に対しても同様の効果が認められるか否かを methylcholanthrene で誘発したマウス glioma と Influenza virus の WSN 株を用い検討した。この virus がこの腫瘍に感染することを、CPE, hemoadsorption test で確認した。またこの腫瘍を脳内に移植することにより 100% のマウスが死亡する細胞数 (LD 100) を求めたところ 5×10^6 であった。

MVT, MT による免疫が脳内移植腫瘍に対し効果があるか否か、またその効果に差が認められるか否かを検討したが、両者ともに効果が認められ、免疫量を減らすことにより MVT による免疫は MT による免疫よりはるかに有効であった。紫外線で非活化したウイルス、感染細胞培養液による免疫は無効であった。次いで腫瘍を移植して後に行った免疫の効果を検討したところ、LD 100 の細胞数を移植し、5 日目に MVT で免疫を行ったグループにのみ効果が認められた。腫瘍を移植したマウスの T-cell の機能を調べたところ、早期には著明な低下が認められず、また Killer T-cell は有意な低下は認められなかった。このことは早期 MVT の有効性を裏付けするするものと思われる。以上のような結果により、ウイルス感染腫瘍細胞による脳腫瘍の補助的療法の可能性が示唆された。悪性脳腫瘍の治療の基礎的研究として寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。