

氏 名	もり 森 おか 岡 あつ 淳 お 夫
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1615 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Effects of non-MHC background genes on the induction of CD4 T cells that prevent rejection of a highly immunogenic tumor, FBL-3 (高免疫原性腫瘍 FBL-3 の拒絶を妨げる CD4 陽性 T 細胞の出現に対する非 MHC 背景遺伝子の影響)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 速 水 正 憲 教 授 大 熊 稔

論 文 内 容 の 要 旨

「高免疫原性腫瘍 FBL-3 の拒絶を妨げる CD4 陽性 T 細胞の出現に対する非 MHC 背景遺伝子の影響」

本研究では、抗 FBL-3 腫瘍免疫反応において、DBA/2 (H-2^d) 及び DBA/1 (H-2^q) マウスに共通する非 MHC 遺伝子が C57BL/6 (B6) マウスとの一代雑種 (F1) 系統に抑制性 T 細胞 (T_s) を生ずることを示した。

B6 マウスに由来するフレンドウイルス誘発腫瘍 FBL-3 は非常に免疫原性が高い、即ち同系 B6 マウスや他の系統との F1 マウスの皮下に 3×10^7 個の腫瘍細胞を接種しても拒絶され、拒絶マウスの脾細胞を用いたリンパ球腫瘍細胞混合培養 (MLTC) では強い活性を持った細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が誘導される。ところが、(B6×BALB/c) F1 や (B6×C3H) F1 マウスなどとは異なり、(B6×DBA/2 又は DBA/1) F1 マウスでは接種細胞数に依存して FBL-3 の拒絶が見られなくなり、生着する。実験の大部分は (B6×DBA/2) (B6D2F1) を用いて行われたが、FBL-3 を拒絶した B6D2F1 マウスでは同数の FBL-3 を拒絶した他の F1 マウスに比較して誘導される CTL の活性は低値を示した。これらの知見は、DBA/2 の非 MHC 背景遺伝子が抗 FBL-3 免疫応答で抑制的に機能する細胞の出現に関与している可能性を示唆する。そこで、T_s 機能を除去することが知られているシクロフォスファミド (CY) (250mg/kg) を進行性増殖を示す FBL-3 接種後 10 日目の B6D2F1 マウスに投与したところ、FBL-3 は拒絶された。ついで、抗 CD4 或いは抗 CD8 抗体投与により、生体内で相当する T 細胞分画が除去された場合の影響を検討してみると、抗 CD4 抗体の投与により、CY と同様の効果が認められた。即ち、腫瘍接種後 10 日までの間に二回 (3 日目と 5 日目、又は 5 日目と 7 日目) 抗 CD4 抗体を投与された B6D2F1 マウスは FBL-3 腫瘍を拒絶した。また抗 CD8 抗体を抗 CD4 抗体とともに投与すると抗 CD4 抗体単独投与で見られた腫瘍の拒絶は見られ無くなる。以上の結果は、B6D2F1 マウスの FBL-3 に対する抗腫瘍免疫応答では、CD4 陽性抑制性 T 細胞が、効果細胞である CD8 陽性 CTL の誘導に抑制的に作用していると考えられる。限界希釈培養法で解析すると、抗 CD4 抗体を投与した B6D2F1 マウスでは、

非投与マウスに比較し FBL-3 特異的 CTL 前駆細胞の頻度は 7～9 倍高いことが証明された。腫瘍拒絶に影響する非 MHC 遺伝子の数を B6D2F1×B6 戻し交配マウスと B6D2F2 マウスを用いて検討した。73 匹の戻し交配マウスの中、44 匹が H-2^{b/b}, 29 匹が H-2^{b/d} であり全 73 匹中 22 匹は FBL-3 を拒絶できなかった (H-2^{b/b}:6/44, H-2^{b/d}:16/29)。B6D2F2 マウス 101 匹において、FBL-3 腫瘍は allogenic となる H-2^{d/d}F2 マウスの全例 (0/24) で生着は見られなかった。H-2^{b/b}F2 マウス 30 匹中 2 匹 (2/30) に FBL-3 の生着が見られ、H-2^{b/d}F2 マウス 47 匹中 13 匹 (13/47) で FBL-3 は生着した。戻し交配マウスでも、F2 マウスの場合も H-2^{b/d} の表現形を示すマウスで FBL-3 腫瘍の生着頻度が高いことから T_s の誘導には、DBA/2 由来の H-2^d に連鎖した遺伝子の存在することが示唆される。しかし、上記の結果から T_s の誘導に関係する非 MHC 遺伝子は単一ではなく複数個存在することが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、高免疫原性腫瘍 FBL-3 の同系 B6 マウス及び一代雑種 (F1) 系統マウスでの抗腫瘍免疫反応に関するものである。

B6 マウスや一般に他の系統との F1 マウスは 3×10^7 個の FBL-3 腫瘍細胞を拒絶し、強い活性を持った細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を誘導する。ところが (B6×DBA/2 又は DBA/1) F1 マウスに限り 3×10^7 個の FBL-3 を拒絶せず、誘導される CTL 活性も低く、CTL 前駆細胞の頻度も低い。シクロフォスファミド (250mg/kg) を FBL-3 接種後 10 日目の (B6×DBA/2) F1 (B6D2F1) マウスに投与すると FBL-3 は拒絶される。抗 CD4 抗体を FBL-3 接種後 10 日までの間に 2 回投与すると B6D2F1 は FBL-3 を拒絶する。抗 CD8 抗体を抗 CD4 抗体とともに投与すると腫瘍は生着する。以上より、DBA/2 及び DBA/1 マウスに共通する非 MHC 遺伝子により CD4 陽性抑制性 T 細胞が誘導され、これが CD8 陽性 CTL の誘導に抑制的に作用していると考えられる。さらに、この抑制性 T 細胞の誘導に関係する非 MHC 遺伝子は単一ではなく複数個存在することが明らかとなった。

以上の研究は、T 細胞の抗腫瘍免疫応答の解明に貢献し、とくに抑制性 T 細胞誘導の機序解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。