

氏 名	朝 隈 六 郎 あさ くま ろく ろう
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 225 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 12 月 14 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Antigenicity of Nitrogen Mustard-treated Guinea Pig Serum to Guinea Pigs (Nitro Mustard 処理モルモット血清モルモットに対する抗原性について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 本 庄 一 夫 教 授 木 村 忠 司 教 授 伊 藤 鉄 夫

論 文 内 容 の 要 旨

癌の免疫学的療法に関しては、未解決な問題が多く、癌の特異性抗原の存否についても、多数の研究が行なわれたにもかかわらず、なお明確ではない。自然発生せる癌は、その宿主或いは高度に純系化された同系の動物株に対して、免疫反応を招来しがたいという報告が多く、癌の免疫現象を臨床に応用する段階からはほど遠い現状である。

一方、自己免疫疾患といわれるもののなかには、hapten interaction によって、自己の体成分が抗原性を獲得して、自己体内において、免疫が発生するものがある。もしこれに類似の機転を癌組織に起こしうるとすれば、癌の autologous 或いは isologous の抗体産生を起こさせうるかもしれない。この可能性が証明されれば、癌の治療の上に新しいとぐちを与えるのではないかと考えられる。

文献によれば、P. Alexander 等 (1956) はニシン (鱈) の精子の nucleoprotamine に nitrogen mustards, epoxides 或いは ethyleneimines 等のアルキル化剤が作用すると、相異なる DNA 分子間の結合、すなわち、intermolecular crosslinking の生起することを示した。一方、K. Landsteiner 等 (1936) は atoxyl をはじめ種々の化学基を蛋白に結合させ、これによって動物を免疫すると、導入された化学基に特異的に反応する抗体が生ずることを発見し、この化学基は抗原の構造を変えることにより、免疫学的特異性を支配するものであることを明らかにした。

そこで、アルキル化剤は比較的に癌組織に親和性を有しているので、癌組織内のなんらかの成分を結合し、その結果、癌組織に自己抗原性を賦与するに至る可能性が考えられる。この点を検討するために、まず、nitrogen mustard (HN2) が蛋白と結合した場合、HN2 はその蛋白の免疫学的特異性を修飾しうることについて、以下の実験を行なった。

蛋白濃度 2% のモルモット血清に、HN2 を $2 \times 10^{-2} M$ の濃度に加え、24 時間、 $37^{\circ}C$ 、pH7.5 に保って、HN2-モルモット血清複合物 (HN2-GPScmpl.) を作製した。これを背部皮内に注射することによって感作されたモルモットについて、skin test, systemic anaphylaxis によって過敏性を検査し、次い

で、HN2-GPScompl. 感作モルモットの血清を正常モルモットの皮内に移して、Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) を行ない、以下の成績を得た。

1) HN2-GPScompl. 感作モルモットは、蛋白量 0.5mg の HN2-GPScompl. に対し、即時型の皮膚過敏性を示し、発赤部の皮膚は組織学的に多核白血球の浸潤、充血を示した。無処理モルモット血清に対しては、意義ある反応を示さなかった。また、これらの感作モルモットは、蛋白量 0.5mg の HN2-家兔血清複合物 (HN2-RScompl.) に対しても、弱いながら皮膚過敏性を示した。

2) HN2-GPScompl. 感作モルモットは、蛋白量 10~15mg の HN2-GPScompl. の静注に対して typical anaphylaxis の症状を示し、shock 死したモルモット肺は、肺気腫、形質細胞に富むリンパ組織の増殖等の組織像を示した。蛋白量 15~20mg の HN2-RScompl. の静注に対しては、反応を示さなかった。

3) PCA 法により、HN2-GPScompl. 感作モルモットより得た血清は、HN2-GPScompl. と反応し、かつ HN2-RScompl. 或いは HN-卵白アルゴミン (HN2-Ea compl.) に対して、交叉反応性を示すことを認めた。

以上の結果から、in vitro で HN2 とモルモット血清とを接触させることにより、モルモット血清に、モルモットに対する抗原性を賦与することができ、しかも、HN2 はこのようにして生じた抗原の免疫学的特異性の決定基として作用していることが判明した。この事実を応用せる癌の免疫学的療法成立の可能性についても考察を加えた。

論文審査の結果の要旨

自然発生癌は宿主に対し免疫反応を起こしがたく、特異抗原が証明されたにしても、治療に利用し得るほど強力な自己抗原性があるとは考えられない。なんらかの方法で癌組織の抗原性を人為的に転換して、いわゆる自己免疫疾患ないしアレルギー類似の状態を誘起し得るならば、癌の治療に新しい分野をひらき得る可能性を生じてくる。

著者は nitrogen mustard とモルモット血清の複合物でモルモットを感作した場合の免疫反応を skin test systemic anaphylaxis および passive cutaneous anaphylaxis の方法で検索した結果 in vitro で nitrogen mustard とモルモット血清とを接触させることにより、モルモット血清にモルモットに対する新しい抗原性を賦与することに成功し、しかも nitrogen mustard はこの複合物の免疫学的特異性の決定基となっていることを明らかにした。

この所見は Alexander 等の alkyl 化剤による DNA 分子間の cross linking の報告および Landsteiner 等の atoxyl のごとき化学基による蛋白の抗原性転換の報告等を考慮に入れるならば癌組織に比較的特異性のある alkyl 化剤は、癌組織内のある成分に結合してこれに自己抗原性を賦与する可能性のあることを示唆するものであり、臨床応用も期待される。

以上本論文は学術上有益にして医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。