

(27)

氏名(生年月日)	ミヅ ハシ マキ 三 橋 牧
本 籍	
学 位 の 種 類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1554号
学位授与の日付	平成7年5月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Enhancement of tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity in cancer patients by pretreatment with cyclophosphamide (癌患者におけるシクロホスファミドを用いた CTL 活性の増強に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 浜野 恭一 (副査) 教授 内山 竹彦, 伊藤 達雄

主 論 文 の 要 旨

〔目的〕

担癌患者においては、多くの免疫抑制因子が存在し、癌は生体の免疫監視機構をすりぬけて増殖する。腫瘍特異的サプレッサーT細胞は癌に対する細胞障害性T細胞(CTL)の活性を抑制すると考えられており、養子免疫療法の新たなキラー細胞としてCTLを用いるためにはサプレッサーT細胞(Ts)を抑制する必要がある。従来シクロホスファミド(Cy)は、マウスにおいてサプレッサーT細胞を抑制することが報告されているが、臨床面での有用性についてはまだ十分な検討がなされていない。本研究は進行癌患者においてシクロホスファミドがCTLの誘導に有効か否かを検討したものである。

〔方法〕

CTLは癌患者末梢血単核球と、マイトマイシンCで処理した自己癌細胞を50:1の割合で3日間混合培養を行い、その後、1,000U/ml IL-2を加えた培養液でさらに4日間培養して誘導した。自己癌細胞が手に入らない場合は、著者が作製した各種の癌細胞樹立株から患者のHLA class-Iと一部が一致する癌細胞を選び使用した。CTL活性はすべて4時間⁵¹Cr放出試験にて測定した。①in vitroでのCyの効果を調べるために、Cyを0.1~10 μ g/mlの濃度で腫瘍リンパ球混合培養時に加え、3日後Cyを除いたあとIL-2を加え、さらに4日間培養しCTL活性を比較した。②in vivoで

の検討では、300mgのCyを癌患者に投与し3日後に得られた末梢血単核球から同様の方法でCTLを誘導し、Cy投与前のCTL活性と比較した。なお、CTL作製は胃癌3例、大腸癌2例、乳癌2例、計7症例を対象とした。

〔結果および考察〕

腫瘍リンパ球混合培養時に0.1, 1.0, 0, 10 μ g/mlのCyを添加すると10 μ g/mlの濃度で4回の実験中3回でCTL活性が増強された。肝で代謝される前のCyは非活性型で活性を持たないと言われるが、非活性型CyもTsを抑制する可能性を示唆しているものと考えられた。次に、300mg投与前後のCTL活性を調べると、Cyを投与することによって自己癌に対する抗腫瘍活性とHLA class-IのA locusが一致する腫瘍に対する抗腫瘍活性が非常に増強することが明らかになった。体内で活性型に変化したCyは、Tsを抑制しCTLの誘導に有利な環境を作ることが示唆された。しかし誘導されるキラー細胞は、HLAに必ずしも拘束されないため、CyはCTLのポリクローナルな増殖を誘導するものと考えられた。また、成熟したCTLをCyで処理してもその活性は全く不変であり、成熟したCTLはCy低感受性であった。

〔結論〕

1. CTLの誘導が難しい進行癌患者よりCTLを誘導する場合、Cyを用いることによりCTL活性の強い

増強が得られることが明らかとなった。

2. HLA class-Iの一部が一致する腫瘍を用いることによってCTLが誘導可能であり、CyはCTL活性

を著しく増強した。

以上より、養子免疫療法にCyを併用することは非常に有用である。

論文審査の要旨

腫瘍特異的サブレッサーT細胞は、癌に対する細胞障害性T細胞(CTL)の活性を抑制すると考えられており、養子免疫療法の新たなキラー細胞としてCTLを用いるためには、サブレッサーT細胞を抑制する必要がある。

本研究はCTLの誘導が難しい進行癌患者において、シクロフォスファミドを用いることによって、in vitro, in vivoともに強いCTL活性の増強が得られることを示し、とりわけ、in vivoでは300mgのシクロフォスファミドを投与することによって、CTL活性の全く誘導できない患者でも高いCTL活性が誘導でき、その場合HLA class-Iの一致する腫瘍に対しても活性が誘導されることにより、シクロフォスファミドはCTLのポリクローナルな増殖を誘導することを明らかにしたもので、学術上価値ある論文である。

主論文公表誌

Enhancement of tumor-specific cytotoxic T lymphocyte activity in cancer patients by pretreatment with cyclophosphamide (癌患者におけるシクロフォスファミドを用いたCTL活性の増強に関する研究)

Annals of Cancer Research and Therapy
Vol 3 No 2, 97-101頁 (1994年12月26日発行)

三橋 牧, 山内克巳, 古川隆二, 浜野恭一

副論文公表誌

- 1) 自己腫瘍特異的傷害性リンパ球(CTL)誘導の基礎的検討. Biotherapy 5(6):1206-1209 (1991)

三橋 牧, 富松裕明, 大地哲郎, 浜野恭一, 古川隆二, 山内克巳, 小幡 裕

- 2) 切除不能の大腸癌肝転移に対する集学的治療. 消外 16 (11):1701-1709 (1993) 亀岡信悟, 瀬下明良, 三橋 牧, 浜野恭一
- 3) 早期に異時性肝転移を認めた潰瘍性大腸炎に発生した大腸pm癌の1例. 日臨外会誌 55(6):201-205. 亀岡信悟, 朝比奈完, 中島清隆, 進藤廣成, 三橋 牧, 他6名
- 4) サイトカインと癌化学療法との併用 4)養子免疫療法. 化療の領域 10(6):52-57 (1994) 三橋 牧, 山内克巳