

(66)

氏名(生年月日) <sup>ヨシ</sup> 吉 <sup>マツ</sup> 松 <sup>カズ</sup> 和 <sup>ヒコ</sup> 彦  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 乙第 1911 号  
 学位授与の日付 平成 11 年 3 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 **Priming of CD8<sup>+</sup> T cells with live C-26 colon adenocarcinoma to suppress intrahepatic tumor growth**  
 (マウス大腸癌 C-26 で priming された CD8<sup>+</sup> T cells は同細胞の肝内腫瘍発育を抑制する)  
 論文審査委員 (主査) 教授 高崎 健  
 (副査) 教授 内山 竹彦, 笠島 武

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

大腸癌の転移先として重要な肝臓において, その転移局所である肝に腫瘍関連抗原を持つ腫瘍細胞により priming された免疫担当細胞が誘導され, 肝内での腫瘍発育が抑制されるかどうかを検討し, その免疫学的機序について実験的に検討した。

#### 〔材料および方法〕

6~8 週齢 BALB/c マウスと同系由来の腫瘍 C-26 を用いた。以下の 5 群を作製し, 検討した。I 群: day 14 に腫瘍 ( $1 \times 10^5$  個) を門脈内に投与した群。II 群: day 0 に皮下に腫瘍 ( $1 \times 10^5$  個) を移植しておき, day 14 に皮下腫瘍を切除し, 同時に門脈内に腫瘍 ( $1 \times 10^5$  個) を投与した群。III 群: II 群に抗 CD8 抗体を週 2 回腹腔内に投与した群。IV 群: II 群に抗 CD4 抗体を週 2 回腹腔内に投与した群。V 群: II 群に control IgG を週 2 回腹腔内に投与した群。各群 (n=8) を day 28 に犠牲死させ, 肝結節数を肉眼的に算出した。I 群, II 群, 無処置マウスの肝類洞内リンパ球表面抗原を flow cytometry で解析した。また無処置のマウスおよび腫瘍皮下移植により priming されたマウスの脾細胞を用いて Winn assay を行った。統計学的検定には Mann-

Whitney U test を用いた。

#### 〔結果〕

肝結節数は II 群が I 群に比べ, 有意に少なく, III 群は IV 群, V 群に比べ, 有意に多かった。即ち皮下移植で priming されたマウスでは肝転移が抑制され, その抑制は抗 CD8 抗体で解除された。肝臓のリンパ球表面抗原をみると, II 群は CD8<sup>+</sup>細胞の有意な増加が, I 群では NK1.1<sup>+</sup>細胞の有意な増加を認めた。Winn assay では皮下移植で priming されたマウスの脾細胞から得られた T cell および CD8<sup>+</sup> T cell で腫瘍は拒絶されたが, priming されたマウスの脾細胞から得られた CD4<sup>+</sup> T cell と無処置のマウスの T cell では腫瘍は拒絶されなかった。

#### 〔考察および結論〕

腫瘍門脈内投与による肝転移作製前に腫瘍細胞でマウスを priming することにより転移局所である肝に抗腫瘍免疫を誘導できた。肝類洞内リンパ球 subset の変動と, Winn assay の結果から腫瘍細胞を皮下移植することで priming された CD8<sup>+</sup> T cell が肝局所での腫瘍増殖を抑制していると考えられた。

## 論文審査の要旨

癌腫に対する生体側の生体防御機構としての免疫力に関する研究が近年注目されてきている。今回の実験は前処置として皮下に腫瘍を移植しておくとその後に門脈内に注入された腫瘍の肝への生着が抑制されるという結果が得られた。そして抑制に働く因子としてはCD8<sup>+</sup> T cellの増加が関係していると考えられる。

このように免疫が癌の生着発育に関連しており、それがかなりの力を持って作用している可能性が示唆されてきた。

今後の更なる検討が期待される。

### 主論文公表誌

Priming of CD8<sup>+</sup> T cells with live C-26 colon adenocarcinoma to suppress intrahepatic tumor growth (マウス大腸癌 C-26 で priming された CD8<sup>+</sup> T cells は同細胞の肝内腫瘍発育を抑制する)

International Journal of Clinical Oncology Vol 3 No 5 276-280 頁 (1998 年 10 月発行) 吉松和彦, 牧野正彦, 岡田義昭, 遠藤俊吾, 木下 淳, 芳賀駿介, 梶原哲郎

### 副論文公表誌

- 1) Intrahapatic lymphocyte analyses and assessment of the effects of levamisole in murine hepatic metastasis model. Anticancer Res 18(2A) : 907-910 (1998) 遠藤俊吾, 木下 淳, 吉松和彦, 加藤博之, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 2) 非機能性脾島腫瘍の1例. 胆と膵 11(10) : 1219-1223(1990) 吉松和彦, 菊池友允, 熊沢健一, 中島久元, 大石俊典, 大東誠司, 吉沢修一, 大谷洋一, 小川健治, 芳賀駿介, 梶原哲郎, 平山 章
- 3) 上行結腸癌術後5カ月後に甲状腺転移を来した1例. 日外科系連会誌 21(6) : 1012-1015(1996) 吉松和彦, 矢川裕一, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 4) Acetaldehydeの抗腫瘍効果に関する検討. Biotherapy 12(1) : 184-186 (1998) 吉松和彦, 橋本雅彦, 加藤博之, 高橋直樹, 遠藤俊吾, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 横溝 肇, 小川健治, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 5) 術後全身化学療法が著効した大腸癌同時性肝転移の1例. 日外科系連会誌 23(4) : 697-700(1998) 吉松和彦, 矢川裕一, 今野宗一, 加藤博之, 遠藤俊吾, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 6) 生存率からみた高齢者結腸癌の定義に関する検討. 日消外会誌 29(10) : 2064-2068 (1996) 石橋敬一郎, 芳賀駿介, 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 梶原哲郎
- 7) 大腸 mp 癌の至適リンパ節郭清範囲の検討. 日外科系連会誌 23(4) : 649-652 (1998) 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 横溝 肇, 芳賀駿介, 梶原哲郎
- 8) 右側・左側結腸癌の臨床病理学的差異についての検討. 東女医大誌 66(12) : 1009-1014 (1996) 芳賀駿介, 遠藤俊吾, 加藤博之, 高橋直樹, 吉松和彦, 橋本雅彦, 石橋敬一郎, 梅原有弘, 横溝 肇, 梶原哲郎
- 9) 腸管洗浄液中テロメラゼ活性測定による大腸癌診断の試み. 日臨 56(5) : 117-121 (1998) 石橋敬一郎, 若杉慎司, 小川健治, 加藤博之, 遠藤俊吾, 吉松和彦, 芳賀駿介, 広瀬国孝, 梶原哲郎