



Recognition of Rous Sarcoma Virus-Induced Tumor Antigens by Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) : Studies on Specificity of Killing by CTL Employing H-2 Congenic and Recombinant Mouse Tumor Cells.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 原口, 惣一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1320

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 43号	学位授与年月日	昭和63年 3月19日
氏 名	原 口 惣 一		
論文題目	<p>Recognition of Rous Sarcoma Virus-Induced Tumor Antigens by Cytotoxic T Lymphocytes (CTL) : Studies on Specificity of Killing by CTL Employing H-2 Congenic and Recombinant Mouse Tumor Cells. (細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によるラウス肉腫ウイルス誘発腫瘍抗原の認識 : H-2 コンジェニックおよびリコンビナントマウス腫瘍細胞を用いた CTL の傷害特異性に関する研究)</p>		

Recognition of Rous Sarcoma Virus-Induced Tumor Antigens by
Cytotoxic T Lymphocytes (CTL): Studies on Specificity of Killing by
CTL Employing H-2 Congenic and Recombinant Mouse Tumor Cells.

(細胞傷害性Tリンパ球(CTL)によるラウス肉腫ウイルス誘発腫瘍抗原の認識:
H-2 コンジェニックおよびリコンビナントマウス腫瘍細胞を用いたCTLの傷害
特異性に関する研究)

論文の内容の要旨

腫瘍に対する宿主の免疫学的監視機構においてTリンパ球が重要な役割を果たしていることはよく知られている。しかしながら、Tリンパ球による腫瘍抗原の認識および腫瘍細胞傷害機構は未だ明らかでない。本研究は、癌遺伝子発現に関連した腫瘍抗原のTリンパ球による認識機構を主要組織適合抗原(MHC抗原)系との関係において解析することを目的とした。そのため最も解析の進んでいる癌遺伝子の1つであるsrcをもつラウス肉腫ウイルス(SR-RSV)によりMHC抗原遺伝子座の異なるB10系のH-2 コンジェニックおよびリコンビナントマウスに腫瘍細胞(RSV腫瘍細胞、ウイルス非産生)を誘発し、それに対するマウスの細胞傷害性Tリンパ球(CTL)クローンを樹立し、そのCTLクローンのRSV腫瘍細胞に対する傷害特異性を検討した。

その結果、同系のRSV腫瘍細胞で免疫されたB10.A(5R)マウス脾細胞からRSV腫瘍細胞に対する8株のIL-2依存性CTLクローンが樹立された。これらのCTLクローンは、 ^{51}Cr 放出試験により特徴ある6様式のRSV腫瘍細胞に対する傷害特異性を示すことが明らかになった。すなわち2つのクローンは同系およびMHC抗原の一致したRSV腫瘍細胞に傷害活性を示すMHC拘束性クローンであり、他の2つは同系さらにMHC抗原が一致および一致しないRSV腫瘍細胞にも傷害活性を示すクローンであった。その他の4つのクローンはYAC-1細胞(NK細胞感受性)に傷害活性を示し、RSV腫瘍に対してはそれぞれ異なる傷害特異性を示した。これらの結果は、CTLにより認識される幾つかの腫瘍抗原決定基がRSV腫瘍細胞膜上に存在することを示唆している。さらにこれらCTLクローンを用いて腫瘍細胞傷害機構を解析した結果(副論文)、細胞傷害能にてMHC拘束性が顕著であったCTLクローンから同系およびMHC抗原の一致するRSV腫瘍細胞を傷害する因子が分泌されることが判明した。この腫瘍細胞傷害性因子はYAC-1、L細胞(リンボキシン感受性)および正常細胞を傷害しなかった。またこの腫瘍細胞傷害性因子はプロナーゼ感受性であった。このことはMHC拘束性CTLクローンによる腫瘍細胞のlethal hitにMHC拘束性を示すタンパク質性の可溶性因子が関与することを示唆している。

論文審査の結果の要旨

申請者らは、細胞傷害性Tリンパ球(cytotoxic T lymphocyte, CTL)がどのような機構で腫瘍抗原を認識し、結合するか、またどのような機構で腫瘍細胞に傷害を与えるかを知る目的で、次のような実験を試みた。

1. 腫瘍細胞としては、ウイルス感染によって惹起される抗原性の一定した腫瘍細胞が必要であることを考慮して、Rous sarcoma virus (RSV)のSchmidt-Ruppin株によってウイルス非産生の肉腫を誘発した。
2. マウスはC57BL/10(B10)系のH-2 コンジェニックおよびリコンビナントマウスを用い、上述のウイルスを皮下注射し局所に肉腫(RSV腫瘍細胞)を誘発した。
3. このRSV腫瘍細胞によりマウスを感作し、その脾細胞とRSV腫瘍細胞とを混合培養し、細胞傷害性エフェクター細胞を得た。更に、このエフェクター細胞をラット脾細胞Con A 刺激培養上清(T細胞増殖因子を含む)を用いて長期培養株化しながらクローン化を行った。
4. これらのCTLクローンを、あらかじめ ^{51}Cr をとりこませた腫瘍細胞に加え、 ^{51}Cr 放出試験に

より細胞傷害性を調べた。

5. この結果次のことが判明した。

- (1) B10.A(5R)マウス脾細胞より8株のCTLクローンを樹立することに成功した。
- (2) 8株のうち2種のクローンは、同系および主要組織適合抗原(マウスではH-2抗原)の一致したRSV腫瘍細胞に傷害活性を示す、H-2拘束性クローンであった。
- (3) 他の2種のクローンは、H-2抗原が一致していないRSV腫瘍細胞にも傷害活性を示した。
- (4) その他の4種のクローンは、YAC-1細胞(NK細胞感受性)にも傷害活性を示した。これらのクローンは、RSV腫瘍細胞に対しそれぞれ異なる傷害特異性を示した。

上記の如く、樹立された8株のCTLクローンは特徴ある6様式の傷害特異性を示すことが明らかになった。この結果は、RSVで誘発したマウスの腫瘍細胞が、CTLにより認識される複数の抗原決定基を有していることを示唆している。

この結果について、下記の如く質疑応答があった。

1. 樹立されたクローンは、T細胞系であるという証明を行ったか。
2. 傷害された腫瘍細胞から遊離した⁵¹Crは、再利用されることはないか。
3. 本研究の臨床面への応用の展望はどうか。
4. 種々の特異性の異なるクローンが得られたのは、T細胞抗原受容体が変化したためか。
5. H-2拘束性を示したクローンは、H-2KまたはH-2D抗原のどちらに拘束されているのか。
6. NK様活性を示したクローンは、いかなるものか。

試問に対する申請者の解答は学位授与に値する水準に達しており、その結果本研究論文を学位授与に値するものと全審査員が一致して判定した。

論文審査担当者	主査	教授	喜納	勇				
	副査	副学長	本田	西男	副査	教授	五十嵐	良雄
	副査	助教授	小出	幸夫	副査	助教授	宮本	愛