

氏 名（本籍） 小 栗 裕

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 1 2 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 3 月 27 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
（ 博 士 課 程 ） 外 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 C4W マウス由来線維肉腫細胞のリンパ節転移
性と免疫学的性状について

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 森 昌 造 教 授 鈴 木 磨 郎

教 授 菅 村 和 夫

論文内容要旨

【序 論】

リンパ節転移は、ヒトの癌では最も普通にみられる現象であるが、その基礎的研究は十分になされていない。リンパ節（高）転移性の腫瘍を用いた従来の研究では、リンパ節は転移形成の初期の段階においてのみ“Barrier”としての役目を果たすにすぎず、やがて癌細胞の増殖を許してしまう——すなわち、リンパ節転移は癌浸潤の広がりの結果として生ずるとみなされた。リンパ節転移の成立機序は依然明らかではないが、癌細胞の性格とリンパ節における増殖機序が関与しているとみるべきである。本研究はこの観点から、C型レトロウイルス嫌発C4Wマウス由来メチルコランスレン誘導線維肉腫、M2B（リンパ節非転移性）及びM2BLN-M⁺（リンパ節転移性）の転移性の異なる二種の同系統腫瘍を用い、転移のプロセス中特にリンパ節内での増殖の段階に視点をおき、腫瘍細胞の免疫学的性格とリンパ節転移性について検索したものである。

【方法及び結果】

腫瘍を⁵¹Crでラベルし細胞障害試験を行った結果、M2BLN-M⁺は全てのImmune Effector細胞（CTL, NK, 活性化マクロファージ）に対し、M2Bよりも、有意に細胞障害感受性が高いことが判明した。しかし、健常、担癌状態共にリンパ節から検出されるcytotoxic activityは極めて微弱であった。

一方、³H]TdRを用いた細胞増殖試験では、Effector活性のないリンパ節細胞と共に培養した場合、M2BLN-M⁺は殆ど影響を受けない。ところが、M2Bはnon-immuneリンパ節細胞を加えた場合、著明な増殖抑制を受ける。リンパ節細胞のcytostatic activityは、non-T細胞（B細胞、マクロファージ）により担われており、リンパ球と腫瘍細胞との接着を断った場合にも検出された。更に、M2B担癌状態では、cytostatic activityの上昇を認めた。

【考 察】

M2B, M2BLN-M⁺共に*in vivo*における転移性は終始安定していた。前者は全くリンパ節転移を認めず、後者は全例所属リンパ節に転移巣を形成した。リンパ節転移の解析に極めて有用なモデルとおもわれる。

諸家の報告に合致して、健常、担癌状態共にリンパ節からキラー活性は検出されないことより、リンパ節転移はEffector活性の低い状況下で形成されると考えられた。従って、このような状況下においては、リンパ節細胞と腫瘍細胞の相互作用を考える上で、エフェクター細胞に対する

障害感受性の多寡はリンパ節転移形成の要因とは考え難い。

リンパ節細胞より検出される cytostatic activity は M2B に特異的なものではなく、L 細胞にも作用した。又、健常マウスのリンパ節細胞からも検出されることを考慮すると、もともと環境因子としてリンパ節に備わっているものと考えるのが、妥当とおもわれる。M2B 担癌状態で cytostatic activity が上昇する理由は不明であるが、転移性の M2BLN-M⁺ は、宿主細胞のもつ腫瘍細胞増殖阻止能に抵抗性を持ち、リンパ節細胞との共存が可能であり、これが転移性の一因となる可能性を示唆していると考えられた。

リンパ行性にリンパ節へ移行した腫瘍細胞が、マクロファージの豊富な辺縁洞に定着し、B 細胞の豊富な皮質へと浸潤するものとすれば、転移形成の初期の段階では、腫瘍細胞と辺縁洞～皮質の細胞との相互作用を特に考慮する必要がある。本研究で得られた結果は、リンパ節転移の初期の段階における腫瘍細胞と所属リンパ節との機能的相互作用を考える上で、示唆に富んだものといえる。

リンパ節転移が複数の段階を経て成立するものである以上、腫瘍細胞の単一の性格により転移性が規定されるとはおもわれないが、本研究で示された結果は、cytotoxic activity を持たない non-immune リンパ節細胞と腫瘍細胞の相互作用が、転移形成の初期の段階で極めて重要な因子であることを示唆している。

審査結果の要旨

“転移”は、癌を特徴づける malignant potency のなかで最も代表的なものであり、血行性（遠隔臓器）転移については、近年詳細な研究結果が報告されている。これに対し、リンパ行性（所属リンパ節）転移に関しては、ヒトの癌では最も普遍的にみられる現象であるにもかかわらず、その適当な実験モデルが得にくい事もあり、その基礎的研究はいまだ十分になされているとは言い難い。

著者は、マウスを用いた実験モデルを確立し、転移性の異なる二種の同系腫瘍細胞の免疫学的性格の差異を、慎重な実験により明らかにし、リンパ節転移の成立機序について研究を展開している。

腫瘍細胞の細胞障害試験では、CTL, NK, 活性化マクロファージなどの免疫系のエフェクター細胞に対して、予想に反し、転移性の腫瘍細胞の方が非転移性の腫瘍細胞よりむしろ細胞障害感受性が高いことが示された。従来報告に合致して、本研究でも、リンパ節細胞からはキラー活性は殆ど検出されなかった。このような状況下でリンパ行性（所属リンパ節）転移が形成されることは、血行性（遠隔臓器）転移の場合と大きく異なる点であり、リンパ行性転移と血行性転移を全く同一に論ずることの危険性を如実に物語っている。

腫瘍細胞とリンパ節細胞を混合培養し、腫瘍細胞の [³H]-thymidine の取り込みをみた細胞増殖試験では、非転移性の腫瘍細胞が著明な増殖抑制効果を受けるのに対し、転移性の腫瘍細胞は殆ど影響を受けないことが示された。これは、cytotoxic activity を持たないリンパ節細胞が、非転移性の腫瘍細胞に対し、cytostatic に作用することを意味する。

著者は、cytostatic activity について更に検討を加え、non-T 細胞（B 細胞、マクロファージ）により担われていること、及び液性の因子によるものであることを示した。また担癌状態において、cytostatic activity が上昇することも確かめている。

これらの結果は、非転移性の腫瘍細胞が、宿主細胞の示す腫瘍増殖阻止能に感受性を有する結果、リンパ節内で増殖できないこと、及び、転移性の腫瘍細胞は、増殖抑制因子に対する感受性を喪失した結果、リンパ節に転移巣を形成するに至るという可能性を強く示唆するものである。

リンパ行性に辺縁洞に侵入した段階での腫瘍細胞と宿主細胞との相互作用が、転移を規定する重要な因子であるとの結論を得た。

本研究は、リンパ行性（所属リンパ節）転移の成立機序に関し新見を加えたものであり、ヒト癌リンパ節転移の解明にもつながる可能性が示唆される論文となっている。よって本論文は学位授与に値するものである。