

氏 名 (本籍)	さくら 櫻	い 井	まさ 雅	のり 紀
学位の種類	博 士 (医学)			
学位記番号	医 第 2450 号			
学位授与年月日	平成 4 年 2 月 26 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最終学歴	昭和 57 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	IL-3 レセプター関連物質に対するモノクロー ナル抗体を用いたマウス白血病細胞の in vivo および in vitro における増殖抑制			

(主 査)

論文審査委員 教授 本 宮 雅 吉 教授 今 野 多 助

教授 菅 村 和 夫

論 文 内 容 要 旨

骨髓細胞が白血病化する過程において骨髓細胞に対する増殖因子を産生する能力を獲得し、自らがその因子に反応増殖する、いわゆる autocrine mechanism を介して自律的増殖を示すものがあることが知られている。

autocrine mechanism の関与を示唆するものとして例をあげれば、IL-3に対するモノクローナル抗体が IL-3感受性白血病細胞の増殖を抑制した報告がある。Waldman らは IL-2 レセプターのアルファ鎖に対するモノクローナル抗体 (anti-Tac 抗体) を用いて成人 T 細胞白血病の患者を治療し有望な成績を発表している。成人 T 細胞白血病は IL-2 産生能を有することが知られおり証明はされていないが anti-Tac による治療効果の背景に autocrine mechanism の関与が示唆されるものである。この論文では IL-3レセプター関連物質に対するモノクローナル抗体 (4G8) を用いてマウス白血病細胞の増殖に対する影響を調べた結果を報告する。4G8は非腫瘍性の IL-3依存性細胞の増殖を抑制し、radioligand assay で IL-3 receptor の high-affinity binding をブロックするが、molecular size においてそれとは異なる蛋白質を認識すると報告されている。今回の実験に用いた細胞株は IL-3産生マウス白血病細胞である WEHI-3B と IL-3依存性の増殖を示す NSF-60である。その結果、フローサイトメトリーおよび Western blotting により WEHI-3B および NFS-60の両方が表面に4G8抗原を有することが示された。また、4G8は WEHI-3B の自律的増殖を抑制するとともに NFS-60の IL-3依存性の増殖をも抑制した。さらに、同系マウスに WEHI-3B を皮下移植し4G8の皮下投与を行なったところ、コントロールに比較して有意の延命が認められた。以上の結果は、IL-3および IL-3レセプターを介した autocrine mechanism が WEHI-3B の増殖に重要な役割を担っていることを示すものであり、将来抗 IL-3レセプター抗体による白血病の治療の有用性を示唆するものである。

審査結果の要旨

この論文は IL-3 レセプター関連物質に対するモノクローナル抗体 (4G8) を用いて IL-3 のシグナル伝達経路をブロックすることにより IL-3 依存性増殖を示す NFS-60, および自ら IL-3 を産生し autocrine mechanism で増殖する WEHI-3B の 2 つの白血病細胞株の増殖を抑制したという興味深い研究を述べている。サイトカインのレセプターに対するモノクローナル抗体を癌治療の基礎実験に応用した研究は少なく、特に IL-3 に関するものではこの論文が最初であるという点で意義が大きい。

この論文のテーマは 4G8 による白血病細胞の増殖抑制であり、characterization ではないが、予備審査で不明瞭と指摘された 4G8 の特徴については今回の論文で材料と方法 (4 頁 19 行目から 5 頁 8 行目) および考察 (16 頁 12 行目から 17 頁 5 行目) のところでより明確に記載されており、これにより 4G8 によって認識される抗原は過去に報告されている IL-3 の high-affinity および low-affinity レセプターのいずれとも異なるユニークな物質であることが記載されている。

実験方法については Western blot およびフローサイトメトリーにより 4G8 抗原が WEHI-3B および NFS-60 に発現することを示した後、4G8 による両細胞株の増殖抑制を ^3H -Thymidine incorporation および clonogenic assay により証明した過程は経路整然としており、4G8 による増殖抑制が IL-3 のシグナル伝達経路をブロックしたことによるとする著者の結論は納得できるものと考えられる。また、動物実験でも 4G8 投与により WEHI-3B を移植したマウスの延命が得られたことは今後 4G8 のような作用を持つモノクローナル抗体の臨床応用の可能性をより高めるものである。

実験方法や図表の説明の記載については予備審査で指摘されたことを踏まえ詳細に書き加えられており読み易い内容となっている。総合的に見て、論文のテーマの斬新さ、実験内容、結論および考察など十分に吟味されている。

最後に、4G8 による WEHI-3B の増殖抑制の詳細なメカニズムについては 4G8 の characterization と関連する問題であり、 AIC_2 抗原が WEHI-3B 上に少量ながら発現したことは WEHI-3B が IL-3 レセプターを有することを示唆するものである。high-affinity レセプターについては著者が推定しているように自ら産出する IL-3 により占拠されるため検出が困難であるとするのが妥当な見解であろう。

上記の根拠によりこの論文は博士論文としてふさわしいものと評価する。