

学位授与番号	医博乙第1493号		
学位授与年月日	平成11年6月16日		
氏名	金 兼 千 春		
学位論文題目	Contribution of the CXC chemokines IP-10 and Mig to the antitumor effects of IL-12 (IL-12の抗腫瘍効果におけるCXCケモカイン, IP-10およびMigの関与について)		
論文審査委員	主 査	教 授	小 泉 晶 一
	副 査	教 授	山 本 健 一
		教 授	佐 藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

インターロイキン12 (IL-12) は、抗腫瘍効果をもつが、その一因として血管新生抑制作用が知られている。IL-12の重要な仲介因子であるインターフェロン γ (IFN- γ) によって誘導されるIFN- γ 誘導性蛋白-10 (IP-10) やIFN- γ 誘導性モノカイン (Mig) も血管新生抑制作用をもつことから、IL-12の抗腫瘍効果にはIP-10やMigが関与しているものと予想された。本研究ではそれらの関係を明らかにするため、マウスの腫瘍モデルを用いて検討した。即ち、ヌード・マウスにバーキット・リンパ腫由来の細胞株を皮下接種し、腫瘍モデルとした。IL-12の腹腔内投与群と腫瘍内投与群、それぞれのコントロールの4群について検討し、次の結果を得た。

- 1) IL-12投与群では、腹腔内投与、腫瘍内投与群のいずれにおいても、腫瘍サイズは有意に縮小した。IL-12投与後の腫瘍の形態学的変化として、腫瘍の壊死と血管内膜の肥厚、内腔のフィブリン栓を伴う血管障害が認められた。細胞浸潤に関してはコントロール群とは差がなかった。エラスチン・ファイバー染色を施行し、障害を受けた血管の比率を検討したところ、IL-12投与群で有意な増加を認めた。
- 2) mRNAの発現をRT-PCR法を用い半定量したところ、IL-12の腹腔内投与、腫瘍内投与群で腫瘍におけるIP-10, Mig, IFN- γ のmRNA発現は増強していた。また、それぞれmRNAの発現量と腫瘍の縮小率に有意な相関を認めた。
- 3) 免疫組織染色を用いて腫瘍内のIP-10, Migの蛋白発現を検討した。IL-12を投与されたマウスでは、腹腔内投与、腫瘍内投与群の双方で腫瘍内にIP-10, Migの蛋白発現を認めた。
- 4) IL-12の腫瘍内投与と同時に、抗IFN- γ 抗体、または、IP-10とMigに対する抗血清をマウスの腹腔内へ投与し、中和実験を行った。IL-12の腫瘍縮小効果は、いずれにおいても有意に減弱した。

以上の結果より、IL-12の抗腫瘍効果の機序の一つとして、IFN- γ を介したIP-10, Migによる血管新生抑制作用が関与していると考えられた。

本研究は、血管新生抑制による抗腫瘍効果におけるケモカインの作用機序を明らかにしたものであり、腫瘍発生、及び腫瘍治療の研究分野に貢献する労作で、学位授与に値すると評価された。