

Title	グラム陽性細菌細胞壁のアジュバント作用に関する研究 : 特に化学構造との関係
Author(s)	渡辺, 佳郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/31620
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	わた なべ よし お	渡 辺 佳 郎
学位の種類	歯 学 博 士	
学位記番号	第 3900 号	
学位授与の日付	昭和52年3月25日	
学位授与の要件	歯学研究科 歯学基礎系	
	学位規則第5条第1項該当	
学位論文題目	グラム陽性細菌細胞壁のアジュバント作用に関する研究 ——特に化学構造との関係——	
論文審査委員	(主査) 教授 小谷 尚三	(副査) 教授 山本 巖 助教授 作田 正義 講師 井上 秀夫

論 文 内 容 の 要 旨

細菌細胞壁は、*Mycoplasma*やL型菌などのごく一部の例外を別にすると、すべての細菌種細胞表層を構築する構造単位である。従って、細菌細胞とその菌が棲息する環境との相互作用は、いずれも細胞表層の中核をなす細胞壁を介して起こり、寄生性細菌ではその菌が宿主に定着、感染し、さらに病理変化をひき起す過程、特にその初期の段階において、細胞壁が重要な役割を演じることが、自然の帰結として予想される。事実、グラム陽性菌、陰性菌、さらにミコバクテリアを問わず、種々の菌種の細胞壁に基本的に共通した化学的ならびに物理的特性を保有し、かつ細胞壁の基礎構造をなすペプチドグリカン(層)が、多種多様な生物学的作用を示すことが次第に明らかにされつつある。

さて細菌細胞壁が示す生物学的作用のなかで、学問的興味からも、また応用面から見ても、最も興味あるものの一つは、哺乳動物が享受する非自己物質に対する本源的な適応反応である免疫応答を修飾、強化する作用であろう。この研究では、まず1) 単独では十分な抗体生産を結果しない免疫原による抗体生産を増強する作用、および抗原単独投与では成立しない細胞性免疫を誘導する作用、以上二通りのアジュバント作用が、これまでに報告されているように、ミコバクテリアやその類縁菌などの一部の菌種の細胞壁に限られた活性なのかどうか? 特にペプチドグリカンの化学構造上の特徴とアジュバント活性との間に、どの様な関連が認められるか? 2) 明確なアジュバント作用を示す代表的菌種の細胞壁を選び、これらをペプチドグリカンの異った部分を加水分解する種々の細胞壁溶解酵素で処理することによって、アジュバント作用を損うことなく、細胞壁をどこまで解体し得るか? を明らかにすることを試みた。さらに3) 以上の研究で得られた成果を確認し、さらに拡大することにより、細胞壁ペプチドグリカンのアジュバント活性と化学構造との関係についての理解を深めるために、

種々の合成ムラミルペプチド標品のアジュバント作用について検討を加えた。

すなわちこの研究で著者は、総計30菌種のグラム陽性菌の細胞壁のアジュバント作用を、卵白アルブミンをテスト抗原とし、モルモットを供試して調べた。その結果、ペプチドグリカンがSchleiferとKandlerの分類のA群型である細胞壁(25菌種由来)は、*Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus lysodeikticus* および *Arthrobacter* sp. 由来のものを例外として、テスト抗原に対する遅延型アレルギー(陽性角膜反応および皮内反応)を誘導し、沈降性抗体レベルを高めるアジュバント作用を示し、他方B群型のペプチドグリカンを基礎構造とする細胞壁(5菌種由来)は、いずれもアジュバント作用を欠くことが明らかとなった。

次に明確なアジュバント作用を示す *Staphylococcus aureus* および *Lactobacillus plantarum* の細胞壁を、エンドペプチダーゼ型およびグリコシダーゼ型のペプチドグリカン加水分解酵素を用いて逐次処理し、酵素処理の各ステップで得た水溶性の解体産物のアジュバント作用を調べた。その結果 *S. aureus* 由来の N^{α} - (MurNAc-L-Ala-D-isoGln)- N^{ϵ} - (Gly-Gly)-L-Lys-D-Ala, (MurNAc:N-アセチルムラミン酸) および *L. plantarum* 由来の MurNAc-L-Ala-D-isoGln-meso-A₂pm (-D-Ala), (A₂pm:2,6-ジアミノピペリン酸) が、明確なアジュバント作用を有することが明らかになった。さらにそのままではアジュバント作用を示さない細胞壁のうちA群型ペプチドグリカンを保有する *S. epidermidis* 細胞壁は、グリコシダーゼ型およびエンドペプチダーゼ型のいずれの酵素で可溶化した場合にもアジュバント作用を示すようになり、*M. lysodeikticus* 細胞壁は、グリコシダーゼ処理では不活性のままであるが、エンドペプチダーゼで可溶化するとアジュバント活性となることが示された。しかしペプチドグリカンがB群型の *Corynebacterium poinsettiae* 細胞壁では、いずれの酵素で可溶化したものも、アジュバント不活性のままであった。

上記の結果を確認し、細胞壁ペプチドグリカンのアジュバント作用と化学構造との関係をさらに明らかにするために、化学合成したムラミルペプチド(天然型およびその構造類似体、本学理学部、化学科、芝哲夫教授より分与された)のアジュバント作用を調べた。その結果、A群型ペプチドグリカンに共通する構造部分である MurNAc-L-Ala-D-isoGln が、遅延型アレルギーを惹起し、抗体生産を増強するアジュバント作用を示す最小構造単位であることが明らかになった。また構造類似体の MurNAc-L-Ala-L-isoGln, MurNAc-L-Ala-D-Gln, MurNAc-L-Ala-D-isoAsn などは、アジュバント作用を示さず、従ってL-Alaに続くアミノ酸がD-グルタミン酸であり、またその α -カルボキシル基がアミド化されていることが、アジュバント活性の効果的な発現に必要なことが明らかにされた。

論文の審査結果の要旨

この研究は、結核菌とその類縁菌の菌体成分の特異な活性と考えられていた細胞性ならびに体液性免疫を強化する作用が、少なくとも哺乳動物に寄生性のグラム陽性菌細胞壁一般に共通した生物学的

活性であることを明らかにするとともに、作用点を異にする細胞壁溶解酵素を用いて得たペプチドグリカン構築単位，ならびに合成したムラミルペプチドを供試することによって上述のアジュバンド作用を担う化学構造を明らかにしたものである。同様な研究は，フランスの Lederer や Chedid らによっても行われているが，渡部佳郎君の研究は，これらとは全く独立に行われたものであり，しかも彼らの研究を，少なからぬ部分で抜いている。

要するにこの研究業績は，基礎と応用の両面にわたって結実するところがきわめて大きいと期待されるすぐれたもので，歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。