The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nocardia rubra細胞壁骨格（CWS）の抗腫瘍活性
Author(s)	山脇, 幹夫
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32133
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【27】

氏名・(本籍)	山脇幹夫（やまわき みきお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4575 号
学位授与の日付	昭和54年3月24日
学位授与の要件	医学研究科 病理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Nocardia rubra細胞壁骨格(CWS)の抗腫瘍活性**
論文審査委員	(主査) 教授 川俣 順一 (副査) 教授 山村 雄一 教授 天野 恒久

論文内容の要旨

〔目 的〕

近年，免疫療法が，外科，放射線，化学，ホルモン療法に次ぐ癌治療法として注目されているが，免疫療法剤のうちもっとも広く用いられているBCG生菌は副作用や品質管理などの面で多くの未解決の問題点を残している。これらの問題点を克服するため，東，山村らはBCG細胞壁骨格（BCG－CWS）を抽出精製し，癌免疫療法剤としての免疫学的基礎を明らかにするとともに，ヒト肺癌，白血病，悪性黒色腫などに治療効果を有することを明らかにした。

本研究はMycobacteriumの類縁菌よりBCG－CWSと同等以上の抗腫瘍効果を有し，かつ，副作用のより少ない物質を精製するとともに，製剤面での検討を加えることにより，より安全で有効なヒト癌免疫療法剤を開発することを目的としている。

〔方法ならびに成績〕

Ⅰ．Nocardia－CWSの作製と化学組成

蒸留水に浮遊させたNocardia 湿菌をDynomi11（Model KDL）を用いて破砕した後，全細胞壁を遠心分離し，Triton X－100，蛋白分解酵素，有機溶媒処理を施して得られる不溶性画分をNocardia－CWSとして以下の実験に使用した。

Nocardia－CWSはMycobacteriumやCorynebacteriumのCWSと類似の基本構造を有し，炭素数34－48のノカルドミコール酸，アラビノガラクタン，ムコペプチドの3画分より構成されている。

Ⅱ．Nocardia rubra－CWSのアジュバント活性と抗腫瘍活性

1）同種細胞傷害試験

少量の鉱物油（Drakeol 6VR）で処理し，0.2％Tween 80含有生食水に浮遊したNocardia-－CWSの水中油懸濁液をmastocytoma P815－X2細胞と混合して同種異系のC57BL/6マウスの腹腔内に免疫し11日後に脾細胞中に誘導される同種細胞傷害活性を^{51}Cr遊離試験により測定した。この実験系は癌免疫療法剤のprimary screeningに有用であると考えられており，検討を加えた9種のNocardiaのうちN.brasiliensis 146，N.coeliaca 122，N.polychromogenes 6，N.rubraのCWSに強いアジュバント活性が認められた。

2）抗腫瘍活性

同系移植腫瘍細胞と各種Nocardia－CWSの水中油懸濁液を混合してマウスの側腹部内に注射し，一定期間後の腫瘍の生着阻止効果を検討した。同種細胞傷害試験でアジュバント活性を示した4種のNocardia－CWSはmelanoma B16，MH 134 hepatoma，EL－4 leukemiaに対して，BCG－CWSに劣らない抗腫瘍効果を有し，中でもN.rubra－CWSに於いて，他のNocardia－CWSが効果を示さないEL－4系でも強い抗腫瘍活性が認められた。又MH－134細胞を用いた比較実験では，N.rubra－CWSはいずれの投与量に於いてもBCG－CWSより優れた効果を示した。

3）アジュバント関節炎誘起能

Sprague－Dawley系ラットの皮下にBCG－CWS（0.25～2.5mg/kg）の水中油懸濁液を30日間連続投与すると BCG－CWS投与群では約半数にアジュバント関節炎の発症が認められたが，N.rubra－CWS投与群では全く発症が認められなかった。

Ⅲ．臨床応用のための製剤面の検討

N.rubra－CWSの水中油懸濁液作製の際，コレステロール生合成の中間体であるスクアレンを鉱物油（Drakeol 6VR）と全く同じ方法で使用して得られた製剤は，鉱物油処理製剤と比較して同等以上のアジュバント活性と抗腫瘍活性を示した。油中水懸濁液（Freund型）のvehicle oilとしてもスクアレンはモルモットのABA－N－acetyltyrosineに対する遅延型過敏症の発現に鉱物油と同等の効果を示した。又，N.rubra－CWSをスクアレン処理後，0.2％Tween80含有5.6％マンニトール水溶液により水中油懸濁液として凍結乾燥した製剤は，長期間安定で，使用時蒸留水を加えることにより有効な浮遊液が得られることが明らかにされた。

〔総　括〕

N.rubra－CWSはBCG－CWSと類似の構造を有し，マウスの移殖腫瘍系ではBCG－CWSと同等以上の抗腫瘍活性が認められた。N.rubraの蛋白抗原は結核菌と交叉性を有しないため，BCG感作宿主に対してもアナフィラキシーの危険性が少なく，アジュバント関節炎，局所潰瘍の形成などの副作用が少ないことなどの利点を有するとともに，BCGが馴化株であるのに対し，N.rubraは非病原性菌であり，且合成培地での培養が極めて容易であることなど，N.rubra－CWSは癌免疫療法剤として，より有用なものと考えられる。現在，癌性胸膜炎の症例に用いられ，一部有効例を認めている。製剤面でもvehicle oilとして非代謝性で副作用の強い鉱物油にかわって生体内代謝産物であるスクアレンの有効性が明らかにされ，更に凍結乾燥化により効果が安定で長期間の保存が可能となったことは今後より広汎にヒト癌の免疫療法に適用し得るものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

現在，ヒト癌の免疫療法剤として広汎に用いられつつあるＢＣＧ生菌，ＢＣＧ細胞壁骨格（ＣＷＳ）は副作用の面でなお問題点を残している。本研究においては実験腫瘍系を用い，ＢＣＧの類縁菌の中から，副作用が少なく，効果の優れた癌免疫療法剤のスクリーニングを行ない，N. rubra－ＣＷＳの有効性を見出し癌免疫療法剤としての免疫学的基礎を明らかにした。N. rubra は蛋白抗原が結核菌と交叉性を有しないため，結核菌感作宿主に対してもアナフィラキシーの危険性が少なく，アジュバント関節炎，局所潰瘍の形成などの副作用が少ないばかりでなく，N. rubra が非癌原性菌であり，且培養が容易であることなどＢＣＧ－ＣＷＳよりも利点を有する。

既に癌性胸膜炎の治療に用いられ有効例が報告されつつある。更に臨床応用における安全性と効果の安全性など製剤面での改良が加えられた。ＢＣＧあるいはN. rubra－ＣＷＳの vehicle oil として，従来用いられてきた鉱物油（Drakeol 6VR）にかわり，生体成分であるスクワレンを用い，しかも凍結乾燥保存した製剤においても強い抗腫瘍性が認められた。以上の研究は，すぐれた癌免疫療法剤を開発し，且癌免疫療法の免疫学的基盤を明らかにするとともに，ヒト癌の治療に寄与する意義ある研究として評価できる。