

Title	6-0-アシラムラミルジペプチドの細胞性及び体液性免疫強化作用を実用することを目的とした基礎的研究
Author(s)	辻本, 雅哉
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32707
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	辻 本 雅 哉
学位の種類	歯 学 博 士
学位記番号	第 5 2 4 4 号
学位授与の日付	昭和 56 年 3 月 25 日
学位授与の要件	歯学研究科 歯学基礎系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	6-O-アシルムラミルジペプチドの細胞性及び体液性免疫強化作用を実用することを目的とした基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教授 小谷 尚三 (副査) 教授 鈴木不二男 助教授 岩壺 克哉 講師 村山 洋二

論 文 内 容 の 要 旨

細菌細胞壁ペプチドグリカンの構築単位であるムラミルペプチド、なかでも *N*-アセチルムラミル-*L*-アラニル-*D*-イングルタミン (MurNAc-*L*-Ala-*D*-isoGln, MDP) の免疫応答強化作用が、ワクチンの効果増強、抗腫瘍免疫力の強化などの実用的な観点から、活発な研究の対象になっている。しかし、MDPの免疫強化作用、特に細胞性免疫 (例えば、遅延型過敏症) を誘導、強化する作用を効果的に発現させるためには、MDPを免疫原とともに為害作用の強い鉱物油中水滴型乳剤として投与する必要があり、このためにMDPの実用性が大きく制限されていた。

この研究では、本学理学部化学科天然物有機化学教室で合成されたMDPの6-O-アシル誘導体、すなわち6-O-オクタデカノイル-, [L18]-, 6-O-(2-テトラデシルヘキサデカノイル)-, [B30]-, 6-O-(3-ヒドロキシ-2-ドコシルヘキサコサノイル)-, [BH48]-MDPなど十数種類の標品の恵を受け、これら種々の、直鎖、 α -分枝、あるいは α -分枝、 β -ヒドロキシ脂肪酸を導入して物性を変えたMDPの6-O-アシル誘導体を供試し、また鉱物油中水滴型乳剤以外の投与媒体を利用することによって、免疫原投与部位、所属リンパ節、および全身への為害作用を最少限に抑え、しかもMDPの免疫強化作用を効果的に発揮させることを試みた。

テスト免疫原として、免疫強化作用の検定によく用いられている結晶卵白アルブミンを主に供試し (一部の実験ではウシ血清アルブミンやキーホールリンペットヘモシアニンを併用した)、1群5匹ずつの雌Hartley系モルモットを実験動物として選んだ。

種々の6-O-アシル-MDPと様々な投与媒体とを組合せ、細胞性免疫 (遅延型過敏症) の誘導、強化を角膜反応を指標とし、また体液性免疫の強化を血中沈降素量を定量することにより検定した。

比較実験の結果、鉍物油中水滴型乳剤での投与（左側後肢足蹠内注射，以下同じ）では6-O-アシルの利点は認められないが、6-O-アシル-MDPのあるものは、MDPが免疫強化作用を十分に発揮し得ない媒体による投与でも明確な免疫強化作用を示すことが明らかになった。すなわち合成レシチンとコレステロールとで作ったリポソームに加えての投与では[L18]-MDP，[B30]-MDP，[BH48]-MDPなどが、スクアレンを用いて作った水中油滴型乳剤を媒体とした場合には[B30]-MDPと[BH48]-MDPが、リン酸塩緩衝生理食塩水に単に溶解あるいは懸濁しての投与では、[B30]-MDPのみが遅延型過敏症を誘導し、血中沈降素量を増加させる明確な免疫強化作用を示すことが判った。

以上の比較実験の結果、ならびに α 位で分枝した高位脂肪酸を導入した[B30]-および[BH48]-MDPは、MDP自身あるいはMDPの直鎖脂肪酸誘導体とは異なり、ウサギへの静脈内注射で発熱原性を示さないという新しい知見（国立衛生試験所大阪支所，加納晴三郎博士の協力による），あるいはいわゆるアジュバント関節炎を惹起させる作用の有無，強弱（東海大学医学部，小橋 修博士との協同研究）等を総合判断して，[B30]-MDPを差しあたったのleading compoundとして選び，上述の水中スクアレン滴型乳剤，リポソーム等に加えて，静注用脂肪乳剤イントラリピッド®およびヒトへの投与が認められている界面活性剤，5%ニコール HCO-60（医薬用）のブドウ糖等張液を媒体として，用量と免疫強化の程度，注射部位および所属ソケイリンパ節の腫脹，発熱等の反応の関係を調べた。

その結果[B30]-MDPは，免疫強化に必要な最少有効量，強化の程度，注射部位及び所属リンパ節に対する偽害作用，又投与と媒体に対する選択性が最も少ないこと，さらに発熱原性を示さないこと等の観点から，蛋白抗原に対する免疫，特に細胞性免疫を抗原特異的に強化するのに役立つさしあたって最も有望な合成アジュバンドであることの結論に達した。

論文の審査結果の要旨

この研究は、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イングルタミン（MDP）の体液性ならびに細胞性免疫を強化する作用を，究極的には種々の目的でヒトに利用することを目標として行われたものである。

すなわち本学理学部芝哲夫教授の研究室で合成された種々の6-O-アシル-MDPを様々な投与媒体と組み合わせ，卵白アルブミンをモデル抗原，モルモットを実験動物として比較研究した結果，有効量免疫強化の程度，局所ならびに全身的な副作用，投与媒体の選択性などを総合判断して6-O-(2-テトラデシルヘキサデカノイル)-MDPが，ヒトへの実用すらが期待されるさしあたっての最も有望なMDP誘導体であることが明らかにされた。

以上のようにこの業績は，現在未だ基礎的研究の段階にあるとはいえ，MDP関連化合物の免疫強化作用を，例えば「虫歯ワクチン」などのワクチンの開発や改良に利用するための極めて重要な手掛かりを与えるものであり，歯学博士の学位請求に十分値するものと認める。