

Title	Propionibacterium acnes C7細胞壁骨格 (CWS) の抗腫瘍活性
Author(s)	谷尾, 吉郎
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33290
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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)	谷 尾 吉 郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5608 号
学位授与の日付	昭和57年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 内科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Propionibacterium acnes C7細胞壁骨格(CWS)の抗腫瘍活性
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 岸本 忠三 教授 濱岡 利之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

BCG-CWS 及び *Nocardia rubra*-CWS の研究成果をふまえ、更に癌免疫療法に有用なアジュバントの開発の一環として、*Propionibacterium acnes* C7 の細胞壁骨格 (*P. acnes*-CWS) の抗腫瘍活性を検討した。特に、マウスの転移実験モデルを用いて *P. acnes*-CWS の転移抑制効果について検討した。

〔方法ならびに成績〕

P. acnes-CWS は、菌体を物理的に破碎し、遠心後の残査を蛋白分解酵素で処理した後、有機溶媒で抽出して精製した。

P. acnes-CWS は、主にイソペンタデカン酸を含む脂肪酸を約3%と、ガラクトース、グルコース及びマンノースを含む多糖、Ala, Glu, D_{pm}, Gly, Lys, Asp, Mur 及び GlcN を含むムコペチドとから構成されている。

1) 腫瘍生着阻止試験 (Suppression test)

腫瘍細胞浮遊液と *P. acnes*-CWS の PBS 懸濁液あるいは水中油型乳濁液を等量混合して、その 0.05 ml を同系マウスに皮内注射し、一定期間後、腫瘍の生着の有無を観察した。

〔結果〕 *P. acnes*-CWS はメチルコラントレン誘発線維肉腫 (MC 104, Meth-A), EL4 白血病細胞, MH 134 肝癌及び自然発生乳癌等のマウス腫瘍に対し腫瘍生着阻止効果を示した。その効果は、癌免疫療法剤として代表的な嫌気性コリネバクテリアである *C. parvum* CN 6134 の死菌体と同等で、BCG-CWS 及び *N. rubra*-CWS と同等以上であった。又、*P. acnes* の菌体成分の抗腫瘍活性の比較

では CWS 画分のみ死菌体と同等の活性を示した。

2) 腫瘍退縮試験(Regression test)

既に生着あるいは発生している腫瘍内に、P. acnes-CWS を投与し、一定期間後、腫瘍の完全退縮の有無あるいは生存期間を観察した。

(結果) P. acnes-CWS は、マウス線維肉腫(MC 104)及びモルモット肝癌(line-10)等の移植腫瘍に対し退縮効果を示すと共に、マウスの自然発生乳癌及びメチルコラントレン誘発癌等の自家癌に対しても延命効果を示した。又、line-10肝癌においては、治癒モルモットに同じ腫瘍を再移植して、腫瘍に対する遅延型アレルギー反応と共に再移植抵抗性を認めた。

3) 活性化アクロファージによる細胞障害試験

マウス腹腔内に P. acnes-CWS を投与して4日後腹腔滲出細胞を採取し、プラスチックマイクロプレートに付着させた後、非付着細胞を除去し、¹²⁵I でラベルした同種腫瘍細胞と共に培養した。20時間後上清に遊離した¹²⁵I をγカウンターにて測定し細胞障害活性を計算した。

(結果) P. acnes-CWS は、P. acnes 死菌体と同等のマクロファージ活性化能を有していた。

4) 転移抑制試験

Lewis 肺癌を同系マウスの後足蹠皮下に移植後、P. acnes-CWS を種々のルートで投与し、生存期間及び肺における転移結節数とリンパ節転移を観察した。更に原発巣の外科的切除を併用することにより原発巣に対する影響を除去し、その治療効果も検討した。

(結果) P. acnes-CWS の腫瘍内投与及び静注で有意の延命効果が認められたが、腹腔内投与では認められなかった。肺転移結節数は、腫瘍内投与及び静注で、腫瘍移植後21日目に減少が見られたが、死亡時には見られなかった。しかし、P. acnes-CWS 投与後原発巣を除去すると逆に21日目ではまだ減少が認められず、死亡時に有意に減少した。リンパ節転移は、腫瘍内投与によってのみ著明に抑制された。一方、先に原発巣を除去後 P. acnes-CWS を投与した実験では、P. acnes-CWS を投与した実験では、P. acnes-CWS の静注群及び胸腔内投与群において延命効果が認められたが、死亡時肺転移結節の減少は認められなかった。

〔総括〕

- 1) P. acnes-CWS は種々のマウス可移植腫瘍に対して腫瘍生着阻止活性を示した。
- 2) P. acnes-CWS はマウス及びモルモットの可移植腫瘍に対して腫瘍退縮活性を示した。特にモルモット肝癌に対して抗腫瘍免疫の誘導を認めた。
- 3) マウスの自家癌に対しても、P. acnes-CWS は弱いながらも延命効果を示した。
- 4) P. acnes-CWS のマクロファージ活性化能を明らかにした。P. acnes-CWS は直接細胞毒性を有しておらず、マクロファージ活性化能が、P. acnes-CWS の抗腫瘍活性の免疫学的基盤と考えられる。
- 5) マウスの転移実験モデルにおいて、P. acnes-CWS は腫瘍内投与及び静注で肺転移抑制効果を示したが腹腔内投与では効果が認められなかった。肺転移抑制効果は延命効果と相関した。一方、リンパ節転移は、P. acnes-CWS の腫瘍内投与によってのみ著明に抑制された。

論文の審査結果の要旨

本論文は BCG-CWS 及び *Nocardia rubra*-CWS の研究成果を踏まえ、更に有用な免疫アジュバントの研究の一環として、*Propionibacterium acnes* C7 から分離した細胞壁骨格 (*P. acnes*-CWS) の抗腫瘍活性を検討したもので、マウス及びモルモットの可移植腫瘍に対し、著明な腫瘍生着阻止性及び腫瘍退縮活性を示すと共に、マウスの自家癌に対しても延命効果を示したことは興味深い。又この抗腫瘍活性は主としてマクロファージの活性化によることを明らかにした。更にマウスの転移実験系において、肺及びリンパ節への転移抑制効果を見出した。

以上の成績は、腫瘍免疫学の研究に新しい知見を加えたものである。