

Title	キノニルムラミルジペプチドのアジュバント活性と抗腫瘍活性
Author(s)	済木, 育夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/33636
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	さい 濟	き 木	いく 育	お 夫
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6152	号	
学位授与の日付	昭和58年7月28日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	キノニルムラミルジペプチドのアジュバント活性と抗腫瘍活性			
論文審査委員	(主査)			
	教授 岸本 進			
	(副査)			
	教授 濱岡 利之 教授 岸本 忠三			

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP)に脂溶性を附加し、抗腫瘍活性を有する合成免疫アジュバントの開発研究の一環としてMDPのL-alanine部分をL-valineで置換し、D-isoglutamineの γ 位のカルボン酸をメチルエステル化し、更にムラミン酸の6位の水酸基にユビキノン関連化合物であるQS-10をエステル結合させた化合物〔QS-10-MurNAc-L-Val-D-Glu(OCH₃)-NH₂, quinonyl-MDP-66と略〕を中心にそのアジュバント活性と抗腫瘍活性について検討した。

(方法ならびに成績)

1) MurNAc-L-Val-D-Glu(OH)-NH₂, MurNAc-L-Val-D-Glu(OCH₃)-NH₂, QS-10-MurNAc-L-Val-D-Glu(OH)-NH₂及びquinonyl-MDP-66はモルモットにおけるAzobenzene arsonate-N-acetyl-L-tyrosineに対する遅延型アレルギーの誘導及びin vitroにおける羊赤血球(SRBC)に対していずれもアジュバント活性を示したが、マウスにおける同種細胞傷害活性に対するアジュバント活性やMeth Aに対する抗腫瘍活性はquinonyl-MDP-66にのみ認められた。2) quinonyl-MDP-66のQS-10の代わりに側鎖の短いQS-3をエステル結合した化合物ではMeth A腫瘍の生着阻止活性を示さなかった。3) quinonyl-MDP-66のL-valine部分をL-serine及びL-threonineで置換した化合物ではquinonyl-MDP-66と同様に遅延型アレルギーの誘導に対する強いアジュバント活性と腫瘍生着阻止活性を示した。4) quinonyl-MDP-66のD-isoglutamine部分をメチルエステルの代わりに種々のアルコールでエステル化した化

化合物は、いずれも quinonyl-MDP-66 と同様に著明な遅延型アレルギーの誘導に対するアジュバント活性と抗腫瘍活性を示した。

この他に数多くの関連化合物をスクリーニングした結果、強いアジュバント活性と抗腫瘍活性を有する quinonyl-MDP-66 を中心に種々の活性について検討した。5) マウスの SRBD に対する足蹠反応及び血中抗体産生において、500 μ g の quinonyl-MDP-66 は既に癌免疫療法剤として臨床応用されている *Nocardia rubra*-CWS と同等の強いアジュバント活性を示した。また、血中抗体産生に対するアジュバント活性の機序は1つにはヘルパー-T細胞機能の促進によることがハプテン化蛋白抗原を用いて示された。6) quinonyl-MDP-66 は in vitro でマクロファージを活性化し、腫瘍細胞の傷害活性を増強したが、QS-10 のない MDP 部分〔MurN Ac-L-Val-D-Glu(OH)-NH₂ 或いは MurN Ac-L-Val-D-Glu(OCH₃)-NH₂〕では活性が弱いと認められなかった。しかし、QS-10 methyl ester では 100 μ g の用量で強い活性を示した。また、quinonyl-MDP-66 の QS-10 部分と MDP 部分は分子量比で 4 : 6 になることから、これらの混合物と quinonyl-MDP-66 を比較した結果、この比率の混合物では活性の減弱を示したが、QS-10 を 2 倍量にした混合物 (80 : 60) の場合に強い活性を得ることができた。quinonyl-MDP-66 の PBS 懸濁液をマウスの腹腔内に投与後 3、5 及び 10 日目の腹腔マクロファージは腫瘍細胞に対していずれも強い傷害活性と増殖阻止活性を示した。また、quinonyl-MDP-66 で活性化したマクロファージは TNP-ニワトリ赤血球に対する著明な A DCC 活性と貧食能を示し、phorbol myristate acetate の刺激下で著明な H₂O₂ 産生能が認められた。7) Lewis 肺癌 (3 L L) をマウスの皮下に移植後 2 及び 5 日目に quinonyl-MDP-66 を投与し更に 7 日目に同種細胞抗原で免疫した後、同種細胞傷害活性を検討した。その結果、担癌により低下したキラー活性が quinonyl-MDP-66 の腹腔内、静脈内及び腫瘍内のいずれの投与によってもほぼ正常レベルにまで回復した。8) 7)と同様に、担癌マウスにおけるリステリア菌に対する感染防禦活性は 3 L L 移植後 15 (実験 1) 或いは 10 日目 (実験 2) にリステリア菌を注射し、18 日目に脾臓中の生菌数を検討した。実験 1 では、正常マウスに比して担癌マウスでは生菌数の減弱が認められ、quinonyl-MDP-66 の投与により感染防禦活性の増強傾向を示した。実験 2 では正常マウスに比して担癌マウスでは活性の低下を示し、quinonyl-MDP-66 の腹腔内投与により正常レベルまで回復した。9) 担体油 (squalene 或いは squalane) で処理した quinonyl-MDP-66 は line-10 肝癌/strain-2 モルモットの系において著明な腫瘍の退縮活性を示した。

(総括)

以上の如く、著明なアジュバント活性と抗腫瘍活性を示した quinonyl-MDP-66 は、その他にユビキノン作用など興味深い生物活性を有することからも、有用な合成免疫療法剤としての可能性が期待される。

論文の審査結果の要旨

細菌細胞壁ムコペプチドのアジュバント活性最小構造単位である N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine の種々の誘導体についてアジュバント活性と抗腫瘍活性を検討した結果、キノニルムラミルジペプチド [QS-10-MurNAc-L-Val-D-Glu(OCH₃)-NH₂] が最も強い活性をもつことを見出した。これは担癌動物においても強いマクロファージ活性化能をもち、その活性発現には MDP 部分とキノニル酸部分がともに重要であることを明らかにした。

以上の成績はアジュバント研究に新しい知見を加えたものである。