The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	OK-432腫瘍内投与による抗腫瘍効果と遅延型過敏反応との関連について
Author(s)	穀内, 勇夫
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33651
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

【23】

氏名・（本籍）	穀内勇夫（こくない いさお）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6108 号
学位授与の日付	昭和58年6月1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	**OK－432 腫瘍内投与による抗腫瘍効果と遅延型過敏反応との関連について**
論文審査委員	（主査）教授 川島 康生 （副査）教授 岸本 進　教授 北村 旦

論文内容の要旨

（目　的）

溶連菌製剤であるOK－432は，免疫賦活剤（immunopotentiator）の1つとして広く臨床に用いられており，ことに最近は，OK－432の局所療法が注目されている。しかし，その作用機序に関しては不明な点が多く，また，その抗腫瘍効果も決して満足すべきものではない。本研究は，OK－432に対する宿主の遅延型過敏反応（delayed hypersensitivity：DH）の程度とOK－432の腫瘍内投与による抗腫瘍効果の関連を明らかにし，あわせてOK－432の前感作施行により，OK－432の抗腫瘍効果が増強されるか否かを検討したものである。

（方法ならびに成績）

1. OK－432に対するDHの誘導と測定

BALB／Cマウスの足蹠にOK－432，2KEとFreund 不完全アジュバントとのエマルジョンを注射することにより，OK－432に対するDHを誘導し，マクロファージ遊走阻止試験（MIT）によるDHの測定を試みた。まず，OK－432と，OK－432より抽出した脂多糖体（Su－LPS）およびM蛋白（Su－MP)のそれぞれをテスト抗原として基礎実験をおこない，Su－MP，100 μg／mℓ を抗原とする agarose microdroplet MITの系を確立した。この系で測定したDHは，感作後2週目より数日間強い活性が持続し，以後低下した。

2. 前感作によるOK－432腫瘍内投与の治療効果の増強

BALB／Cマウスを OK－432，2KEで感作し，その1または2週間後に，メチルコラントレン誘発の同系腫瘍 Meth A fibrosarcoma（Meth A）2×10^5 細胞を皮下に移植し，移植後1週目より

OK－432，1 KE を隔日に5回腫瘍内投与して，OK－432の前感作がその抗腫瘍作用に及ぼす影響を対照群と比較検討した。その結果，①OK－432腫瘍内投与による抗腫瘍作用は，OK－432前感作により明らかに増強された。②OK－432を腫瘍以外の部位に投与した場合には，OK－432前感作による抗腫瘍作用の増強は認められなかった。③OK－432腫瘍内投与による抗腫瘍効果は，OK－432に対するDHの強い感作後2～3週に著しく増強した。④OK－432腫瘍内投与による抗腫瘍効果は非投与部位の腫瘍にも及び，その効果はOK－432前感作によって増強された。

3. OK－432腫瘍内投与により誘導される抗腫瘍免疫の検討

前感作後，OK－432を腫瘍内投与して腫瘍が退縮したマウス3匹と，担癌マウス11匹より脾細胞を採取し，Meth A 細胞と100：1の割合でWinn assayをおこなった。その結果，①抗腫瘍活性は，担癌マウス脾細胞でもある程度認められたが，腫瘍退縮マウスでは著明であった。②腫瘍退縮マウスの脾細胞はMeth Aの生着を100％阻止したが，同系の他の腫瘍細胞（LSTRA）の生着にはまったく影響を及ぼさなかった。③Winn assayの直前に，脾細胞を抗T細胞抗血清と補体，またはsilica浮遊液で処理し，その抗腫瘍活性への影響を検討した結果，effector細胞は主にT細胞であることが示された。④OK－432腫瘍内投与によりマウス脾細胞に誘導される抗腫瘍活性は，OK－432前感作により増強された。

4. OK－432腫瘍内投与局所の組織学的変化

OK－432投与局所の組織標本について，H．E．染色，β－D－galactosidase（マクロファージ）染色および抗asialo－GM_1抗血清（活性化マクロファージ）と抗T細胞抗血清（T細胞）の酵素抗体法を施行した。OK－432投与後48時間目の組織では，①腫瘍細胞の変性，および炎症細胞の浸潤が認められたが，OK－432で前感作したマウスにその変化は著しかった。②β－D－galactosidase染色で，腫瘍およびその周辺の間質にマクロファージの集積を認めたが，OK－432の前感作によりその数は明らかに増加した。③OK－432で前感作したマウスでは，腫瘍周辺の間質および腫瘍変性部位に，数多くの活性化マクロファージが認められたが，非感作マウスではきわめて少なかった。④T細胞は腫瘍周辺の間質に少数認められたにすぎず，OK－432による前感作の影響もみられなかった。

（総　括）

1）BALB／Cマウスと同系の移植性腫瘍（Meth A）を用いた実験で，OK－432の腫瘍内投与による腫瘍増殖抑制効果は，OK－432による前感作で有意に増強し，その効果はOK－432に対するDHの強さと平行した。　2）前感作したマウスのOK－432投与局所には多数の活性化マクロファージの集積が認められ，腫瘍細胞の変性が著しかった。3）OK－432の腫瘍内投与をうけたマウスの脾細胞には，T細胞をeffectorとする抗腫瘍活性が認められるが，この活性も前感作によって増強した。

論文の審査結果の要旨

OK－432は免疫賦活剤の1つであり，癌の免疫療法に広く用いられている。ことにOK－432の腫瘍内投与が最近注目されているが，その作用機序はまだよく分っていない。

本研究は，まず，OK－432の投与によって遅延型過敏反応が誘導されること，その過敏反応の程度はOK－432より抽出したSu－Mproteinをテスト抗原として測定できることを明らかにした上で，OK－432の腫瘍内投与による抗腫瘍効果が著しく増強されること，その効果はOK－432を投与されなかった腫瘍にも及ぶこと，などをマウスの実験腫瘍を用いて明らかにした。これらの知見は，OK－432の臨床応用に関して重要な指針となるもので，価値ある研究と考える。