



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

氏名・（本籍）	こく 穀	ない 内	いさ 勇	お 夫
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	6 1 0 8	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、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 マウスの足趾に 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 μ g/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, ① OK-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。② OK-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。③ OK-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。④ OK-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。③ Winn 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。④ OK-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-GM₁ 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。② β -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。③ OK-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。④ T 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。