

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、 〈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)	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	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、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-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。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。