The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nocardia rubra cell wall skeletonによるヒト胸膜腔マクロファージの活性化および癌性胸膜炎治療への応用に関する研究
Author(s)	坂谷, 光則
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35452
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

【21】

氏名・(本籍)	坂谷光則（さかたにみつのり）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7347 号
学位授与の日付	昭和61年5月12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	Nocardia rubra cell wall skeletonによるヒト胸膜腔マクロファージの活性化および癌性胸膜炎治療への応用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岸本 進 (副査) 教授 垂井清一郎　教授 濱岡 利之

論文内容の要旨

［目　的］

癌性胸水の貯留は，殊に肺癌で最も普遍的にみられる病態であり，その制御は肺癌治療上のひとつの大きな課題となっている。Nocardia rubra cell wall skeleton（N－CWS）は強い免疫賦活作用を有し，動物の腫瘍モデルでは，局所投与によって局所マクロファージを活性化し，良好な抗腫瘍効果を発揮することが判明してきたので，本研究では，ヒト胸膜腔マクロファージがN－CWSによってin vivoあるいはin vitroによって活性化されることを確認し，その活性化機構について検討を加えると共に，randomized trialによる臨床試験を実施して，ヒト癌性胸膜炎に対するN－CWS投与の有用性を検討した。

［方　法］

肺癌患者の癌性胸水および開胸手術例の胸膜洗浄液85例から単核球群を採取し，N－CWS添加培養して，付着性マクロファージのヒト肺癌株細胞PC－9に対する増殖抑制能を測定した。少数例では付着性マクロファージのみを分離して同様の処置の後に，抑制能と共に，インターロイキン1産生能および2－deoxy－D－glucoseの取り込み能を測定した。非付着性細胞を，そのままで，あるいはOKT3，OKT4あるいはOKT8モノクロナル抗体と補体で処理をした後に，N－CWS添加培養し，培養上清中のマクロファージ活性化能およびインターフェロン活性を測定した。熱処理や酸処理後の上清について上記活性を測定することにより，マクロファージ活性化物質とインターフェロンの異同を検討した。胸腔（癌生胸水）内にN－CWSを投与し，その前後で胸水中のマクロファージの増殖抑制能を測定した。

臨床試験は，肺癌の癌性胸水貯留例97例を対象として，randomized trialで実施し，胸水制御効果および延命効果を，対照治療の局所抗癌化学療法と比較して検討した。

［成　　績］

Ⅰ〕in vitro成績：胸膜腔洗浄液22例中13例，癌性胸水21例中14例で，Ｎ－ＣＷＳ添加培養により，付着性マクロファージのＰＣ－９細胞に対する増殖抑制能の増強が認められた。付着性マクロファージのみをＮ－ＣＷＳ添加培養しても，抑制能の増強が認められ，同時にインターロイキン１活性の増強，２－deoxy－Ｄ－glucose取り込みの増加を伴った。Ｔリンパ球を除去した単核球を培養してもマクロファージの活性増強は認められるが，共存下の培養と比較して有意に低値を示していた。Ｎ－ＣＷＳ添加培養上清のマクロファージ活性化能は，全単核球および非付着性細胞の培養上清に認められたが，非付着性細胞をＯＫＴ３モノクロナル抗体と補体で前処理しておくと，培養上清中の活性化能が認められなくなった。17例のＮ－ＣＷＳ添加培養上清のうち，14例にマクロファージ活性化能が認められ，うち10例では32単位以上のインターフェロン活性が認められた。このインターフェロン活性は，上清を加熱処理あるいは酸処理することによりほとんど失活した。しかし，加熱処理をした上清の11例中９例ではなお処理前と同程度のマクロファージ活性化能の残存が認められた。非付着性細胞をＯＫＴ４あるいはＯＫＴ８モノクロナル抗体と補体で前処理しても，上清中の活性化能は消失しなかった。Ｎ－ＣＷＳの胸腔内投与を受けた６例全例で，胸水中のマクロファージの抑制能の著しい増強（39.8±6.3%）を示した。

Ⅱ〕臨床成績：臨床試験の，解析対象となったＮ－ＣＷＳ投与35例，対照33例を比較すると，局所効果は，Ｎ－ＣＷＳ群の30例（85.7%），対照群の20例（60.6%）で認められ，両群間の有効率に有意差を認めた。両群の生存率曲線の比較（generalized Wilcoxon test）でも有意差が認められ，50%生存期間は，対照群で190日，Ｎ－ＣＷＳ群では270日，Ｎ－ＣＷＳ群での著効例（14例）では400日であった。

［総　　括］

ヒト胸膜腔マクロファージをＮ－ＣＷＳによって活性化する試み，その活性化機構についての検討およびヒト癌性胸膜炎に対するＮ－ＣＷＳ投与の有用性を検討し，以下の結果を得た。

1. Ｎ－ＣＷＳ添加培養することによりマクロファージのヒト肺癌株細胞に対する増殖抑制能を増強させ得た。
2. Ｎ－ＣＷＳはマクロファージに直接作用すると共に，共存するＴリンパ球から活性化物質を産生分泌させて間接的にマクロファージを活性化する。
3. Ｔリンパ球から産生分泌される活性化物質には，ガンマ型インターフェロンとそれ以外の活性化物質とが存在すると考えられる。
4. 癌性胸水に対するＮ－ＣＷＳ投与は，胸水の制御ならびに患者の延命に良好な効果をもたらした。

論文の審査結果の要旨

Nocardia rubraから分離された細胞壁成分（N－CWS）は強い免疫賦活作用を有し，動物の実験腫瘍に対して抗腫瘍効果を発揮することが確認されたので，本研究ではN－CWSがヒト胸腔マクロファージをin vivoおよびin vitroで活性化することを明らかにし，その活性化機構について検討を加えるとともに，randomized trialにより，ヒト癌性胸膜炎に対するN－CWSの有用性を確認したものである。