



Title	OK-432による担癌患者及び健常人単球よりの in vitro での腫瘍壊死因子 (TNF) の誘導と human interferon gamma によるその増強効果
Author(s)	関本, 貢嗣
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36565">https://hdl.handle.net/11094/36565</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	せき 関	もと 本	みつ 貢	ぐ 嗣
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8 4 9 8	号	
学位授与の日付	平成元年	3 月	10 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による担癌患者及び健常人単球よりの in vitro での腫瘍壊死因子（TNF）の誘導と human interferon gamma によるその増強効果			
学位論文題目	(主査) 教授 森 武貞			
	(副査) 教授 岸本 進	教授 濱岡 利之		

## 論文内容の要旨

### 〔目 的〕

腫瘍に対する免疫療法剤であるOK-432 はいろいろな免疫増強作用を持つことが知られている。しかし、臨床上の効果をみるとその結果は必ずしも一定したものではない。

今回の実験で、OK-432 が in vitro でヒト末梢血由来単球に働いてTNF産生を誘導しうることをあきらかにし、そのkineticsについて検討した。そしてTNFの誘導を指標として担癌患者、健常人に於けるOK-432 に対する反応性の個人差について検討した。

また、単球に対して各種の刺激作用を持つ Interferon gamma (IFN-gamma) を併用することにより、OK-432 の免疫賦活効果の増強の可能性、有効率の向上の可能性についても検討した。

### 〔方法並びに成績〕

1. 健常人及び術前担癌患者のヘパリン化末梢血より比重遠沈法により単核球を分離し、これをさらにプラスチック付着細胞と非付着細胞に分けた (Holter らの方法による)。付着細胞を24-well の microplate に  $5 \times 10^5$  /ml/well に撒き、これにOK-432 を加え、37℃、5% CO<sub>2</sub> で24時間培養後、その上清中に産生される細胞障害活性を測定した。細胞障害活性 (TNF) の測定には mouse fibroblast 由来のLM細胞を用いた。LM細胞を96-well microplate に  $10^4$  /0.1 ml/well に撒き、これに検体0.1 ml を加え、48時間培養後、各well をメチレンブルーで染色し、660 nm の吸光度を測定した。LM細胞に対する障害活性はOK-432 0.01 KE/ml 以上で誘導され、0.1 KE/ml までOK-432 の投与量に相関して増強した。

2. 単球をIFN-gamma 1000 U/ml にて24時間刺激し、洗浄後OK-432 で刺激した。その結果誘

導される活性は IFN-gamma による前刺激のない群に比べてあきらかに増強した。その増強効果は OK-432 0.001KE/ml から 0.1KE/ml の濃度に於いて IFN-gamma の投与量に相関した。併用効果を示したのは IFN-gamma を OK-432 に先立って、あるいは同時に刺激した場合であって、他は無効であった。また、IFN-gamma は単独では細胞障害活性を誘導しなかった。

3. 術前消化器癌患者 20 人と健康人 10 人を対象として OK-432 単独、及び OK-432 と IFN-gamma 併用刺激によって誘導される活性を比較した。担癌、非担癌にかかわらず、OK-432 の単独刺激では高い活性を産生する例と反応性が低い例とにわかれた。OK-432 単独では高い活性を誘導できない例に於いても、IFN-gamma との併用によって高い活性がしばしば誘導された。担癌、非担癌の比較では、誘導される活性平均値においても、また OK-432 に対してよく反応する頻度においても有意差を認めなかった。

4. 今回誘導された細胞障害活性は抗 TNF 抗体によりほぼ完全に中和され、その本体は TNF であると考えられた。

#### 〔総 括〕

ヒト末梢血単球を OK-432 0.01 KE/ml 以上で刺激すると、その培養上清中に細胞障害活性が誘導された。この活性は抗 TNF 抗体で殆ど完全に消失することから TNF であると考えられた。IFN-gamma は単独では TNF を誘導しなかったが、OK-432 による TNF の誘導を増強した。その増強効果は OK-432 と同時、或いは OK-432 に先だって投与した場合に認められた。

20 人の消化器癌患者と 10 人の健康人について末梢血単球の TNF 産生能を調べた。両群ともに OK-432 単独で高い活性を誘導できる高反応群とそうでない低反応群に分かれた。OK-432 単独では高い活性を誘導できない低反応群においても、IFN-gamma を併用すると高い活性を誘導できる例が多く認められた。OK-432 に対してよく反応する例数、誘導される活性の平均値に担癌、非担癌での差は認めなかった。

以上の結果は、OK-432 に IFN-gamma を併用することにより、より高い臨床効果が得られる可能性を示している。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、ヒト末梢血単球を *in vitro* にて OK-432 で刺激すると担癌患者、健康人にかかわらずその培養上清中に TNF 様活性が産生され、recombinant human interferon gamma がその誘導を増強することを明らかにしたものである。

OK-432 単独刺激では反応が低い例において特にこの活性誘導増強が著明であることから、臨床における両者の併用の有用性が示唆され、学位に値する論文と考える。