

Title	マクロファーゼ活性化物質N-CWS及びWS9482物質に関する研究
Author(s)	和泉, 静枝
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/37802
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	和 泉 静 枝
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 9 9 6 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 3 年 12 月 4 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	マクロファージ活性化物質N-CWS及びWS9482物質に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三 村 務 (副査) 教 授 真 弓 忠 範 教 授 西 原 力 教 授 三 浦 喜 温

論 文 内 容 の 要 旨

免疫療法は伝染性感染症の予防に最も偉大な成果を収めたが、近年、免疫学が長足の進歩を遂げるに伴い蓄積された知識を感染症以外の疾患の治療に応用する試みが盛んに行われるようになってきている。著者は新しい免疫調整剤の創出を目標とする研究に携わってきたが、その研究の遂行に際して常に問題となるのは、ある特定の疾患を想定した上で、どの免疫担当細胞の機能を修飾することがその治療にとって有効な結果をもたらすのかという点が今ひとつ明確でない点にある。著者は本論文で述べた一連の研究を通じて、その答えのひとつを提示したと考えている。すなわち、免疫担当細胞の一員であるマクロファージ機能を薬物的に操作することにより、癌や自己免疫疾患といった全く性格の異なる疾患の治療が可能となることを示したからである。本研究に用いた薬物は、*Nocardia rubra* 細胞壁骨格であるN-CWSと *Kitasatosporia Kifunense* No. 9482株の生産するWS9482物質であり、両物質ともマクロファージ活性化作用を有している。

本論文の第1の主題物質であるN-CWSは、癌免疫療法剤のひとつであり、臨床試験においてその有効性が実証されている。著者は、N-CWSの抗腫瘍作用発現に関与するマクロファージの寄与をインターフェロン(IFN)及び腫瘍壊死因子(TNF)の産生誘導の面から検討した。その結果、N-CWSはin vitroにおいて種々の免疫系組織細胞からIFN- α/β の産生を誘導し、またNK細胞とマクロファージの相互作用が起こる条件下ではIFN- γ の特異的な産生を誘導した。後者の場合、IFN- γ 産生細胞はNK細胞であり、マクロファージが何らかの補助を行っている。IFN- γ は直接的な腫瘍細胞増殖抑制活性を有しているが、同時に強力なマクロファージ活性化因子のひとつであることから、N-CWSのIFN- γ 産生誘導作用がその抗腫瘍作用発現の一端を担っている可能性が強く示唆された。

また、N-CWSはin vitroにおいて、マウス及びヒトのマクロファージに作用しTNF様因子の産生を誘導した。マクロファージによる多様な腫瘍細胞障害機構のメディエーターのひとつとしてTNFが考えられている。またTNFとIFN- γ は強い相乗効果を示すことが知られており、N-CWSの抗腫瘍作用にこれらのサイトカインが関与している可能性が示唆された。

さらに著者は、極めて免疫原性の低いマウス白血球細胞P388を同系DBA/2マウスに移植して作製する固型癌の系を用い、in vivoにおけるN-CWSの抗腫瘍作用について検討した。その結果、N-CWSを全身投与することにより投薬量依存的な腫瘍増殖の抑制が認められた。N-CWS投与を受けたマウスの腫瘍周辺には著しいマクロファージの浸潤が起こっており、しかもこれらのマクロファージはTNFを産生していた。以上のことから、本実験系においてN-CWSにより活性化されるエフェクター細胞はマクロファージであり、TNFが抗腫瘍性メディエーターとして作用していることが示唆された。

著者が用いた実験系は、免疫原性が極めて低い同系移植モデルであることから臨床を反映する系と考えることができる。N-CWSはこのような性格の系において腫瘍の増殖を有意に抑制したことから、本物質の臨床応用の整合性が示されたといえる。また同時に、このような系における非特異的エフェクター細胞としてのマクロファージの重要性と細胞障害性メディエーターとしてのTNFの関与が実証された。

N-CWSは、マクロファージを活性化しその異物排除機能の亢進させることにより抗腫瘍効果を発現する。この異物排除はマクロファージの代表的な機能のひとつであるが、マクロファージはもうひとつ重要な機能、すなわち抗原提示機能を有している。マクロファージ等の抗原提示細胞(APC)による抗原提示はAPC上のクラスII適合抗原(Ia抗原)を介して行われ、Ia抗原の発現量は免疫応答性と密接に関連している。この点に関して、Ia発現誘導因子であるIFN- γ が慢性関節リウマチに有効との臨床成績が示されていることから、著者は「抗原提示細胞のIa抗原の発現を誘導する物質は免疫調整作用を有する」との作業仮説を立て、微生物産物からIa発現を誘導する物質のスクリーニングを行った。その結果、放線菌 *Kitasatosporia Kifunense* No. 9482株の生産するWS9482物質を見出した。種々の機器分析により、WS9482物質の分子式は $C_8H_{12}N_2O_6$ と決定され、本物質はKifunensinと同一物質であることが確認された。

本論文の第2の主題物質であるWS9482は、in vitro及びin vivoの双方でIa抗原の発現を誘導し、またリンパ球混合反応を増強するなどIFN- γ と同様のマクロファージ活性化作用を有していた。そこで作業仮説に基づいた免疫調整作用を検討したところ、本物質はタイプIIコラーゲン関節炎の発症を投薬量に依存的に抑制し、また皮膚移植モデルにおいて移植片の生着期間を有意に延長させる効果を有することが判明した。

免疫反応は抗原の認識により開始されることから、APCは免疫系の中心に位置していると考えられることができる。その抗原認識に関わる機能分子であるIa抗原の発現量を増加させるWS9482物質が、自己免疫疾患や拒絶反応のモデル実験系で有効性を示したことから、マクロファージの抗原提示機能を薬物的に修飾することにより、将来的により革新的な治療薬が生み出される可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、Nocardia rubra の細胞壁骨格である N-CWS の抗癌作用機序をサイトカインという視点から検討し、N-CWS が種々の免疫系組織細胞からの IFN- α/β の産生とマクロファージの補助を介して NK 細胞からの IFN- α の特異的産生を誘導することを見出し、とくに後者の作用が抗腫瘍作用発現の一端を担っていることを明らかにし、また、N-CWS が in vitro でマクロファージに作用して TNF 様因子の産生をも誘導し、抗腫瘍効果を発現することを明らかにした。

さらに、I a 抗原の発現誘導活性を有するマクロファージ活性化物質のスクリーニングを行った結果、微生物産生物質から WS-9482 (Kifunensine) を見出し、I a 抗原の発現誘導のみならず免疫抑制作用を見出した。

以上のように本論文は新規抗癌剤や免疫抑制剤の開発に大きく寄与するもので博士論文として充分価値あるものと認める。