

氏名・(本籍)	たに 谷	とおる 徹	(滋賀県)
学位の種類	医学博士		
学位記番号	医博第1号		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
学位授与年月日	昭和60年3月23日		
学位論文題目	内毒素を固定化した新材料による悪性腫瘍の治療に関する研究		

審査委員	主査教授	岡田慶夫
	副査教授	小玉正智
	副査教授	尾崎良克

論文内容の要旨

〔緒言〕

グラム陰性菌由来の Lipopolysaccharide (LPS) は臨床においても抗腫瘍活性を有することが知られている。しかしながら生体に対する著しく強力な毒性のため、種々の毒性回避の研究がなされて来たにもかかわらず、その有用な作用が利用できていない。

我々はLPSの持つ多彩な免疫系に対する作用を温存し、生体内に入って毒性を発現するのを避けるため不溶性の材料にLPSを固定化した。

〔目的〕

LPSが生体内に入り毒性が発現することを避け、有用な抗腫瘍作用を生体に応用すること。

〔材料・方法・結果〕

- (1) E. coli 由来のLPSを polystyrene 繊維に縮合反応を使って固定化し、LPS固定化繊維(LPS-F)とした。固定化密度は4.5 mg/gr 繊維であった。
- (2) LPS-Fの安定性
洗浄液や血清内のエンドトキシン濃度は前値に比して有意な変化はなかった。家兎発熱試験においても発熱は認めなかった。
- (3) LPS-Fの生物活性 (in vitro)
 - (a) 補体活性化を人血とのインキュベイトにて検討した。担体繊維に比し、全て活性能は低くなっていたが、特にC3、C3 act は有意に低くなった。

(b) マウス致死活性では I C R マウスにインキュベイト処理した人血 1 ml / 匹を静注したが、L P S - F が多いと致死率は高くなる傾向にあった。しかし異種血清のためかコントロールでも 1 / 10 匹の死亡例がみられた。

(4) 抗腫瘍効果

(a) ミニカラムに L P S - F ・ 1 m を充填し、担瘤家兔に Direct Hemoperfusion (D H P) による治療を行った。Vx 2 腫瘍移植後、4 ~ 5 日目に行った場合、生存率は 2 / 5 羽であった。7 ~ 9 日目では 1 / 5 羽が完治し、無治療群 0 / 10 羽に対し有意な差を認めた。また D H P 後の腫瘍成長曲線においても有意な抑制効果が $P < 0.05$ にて認められた。

病理学的にはわずかな出血が腫瘍周辺に観察された。

(b) B C G 生菌 1×10^8 個を静注後、14 日目に D H P を施工した場合、生存率は 8 / 12、B C G 単独の場合 2 / 5、無治療群は 0 / 2 であった。経過中の腫瘍移植大腿部の厚さは有意に治療群において抑制されていた。D H P 2 時間後の血中インターフェロン活性と、マウス L 929 細胞抑制物質の誘発が確認された。

病理組織では D H P 後 6 時間の腫瘍内に出血と腫瘍細胞の退行性変化が認められ、24 時間後では、出血と腫瘍細胞の壊死、変化、吸収像および周辺組織の血管の怒張、出血と、多核白血球の浸潤が顕著であった。

(5) D H P 中の生体反応

(a) 血圧は一時的、わずかな変化にすぎないが、同量のフリー L P S 静注例では、ショックを起し、40 分後に死亡した。

(b) 血球の変化では開始後 15 ~ 30 分の好中球血小板の低下は臨床使用中の材料と大差なかった。しかし、リンパ球、好中球のリバウンドが担体繊維に対し L P S - F では有意に大きかった。

〔結 論〕

(1) グラム陰性菌 (E. coli) 由来のエンドトキシン (L P S) を不溶性担体に 1 gm あたり 4.5 mg 化学的に固定化した。

(2) L P S - F で処理した人血清は Balb/c マウス の腫瘍に若干の効果を有した。

(3) 家兔 Vx 2 腫瘍に対し、D H P 用カラムに充填し、一度の D H P 療法として用いた結果、腫瘍成育の抑制、縮少、消失の効果を示した。

(4) 一次刺激として B C G 感染をさせると D H P により I F N が産生され腫瘍に出血壊死を起し T N F 産生も推測された。

(5) L P S - F はフリーの L P S に比べ致死活性、発熱活性、抗補体作用が著しく減弱しており、D H P 療法として生体に安全に使用可能と考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

グラム陰性菌由来の Lipopolysaccharide (L P S) は著しい抗腫瘍性を有しながらも、その反面で生体に対して強い毒性を呈する。著者は、その毒性を抑制しつつ抗腫瘍性のみを発現させる

方法の開発を試みた。すなわち、LPSを polystyrene 繊維に縮合、固定することによってその毒性を減弱し、LPS固定化繊維(LPS-F)をミニカラムに充填し、部分体外循環によってLPSと血液とを直接接触させる方法、すなわち Direct Hemoperfusion (DHP) によって生体の抗腫瘍性の誘発を試みた。

実験動物としてはウサギ、治療対象としてはVX-2腫瘍が用いられている。

まず、ウサギにVX-2腫瘍を移植し、4~5日後にDHPを行なったI群、7~9日後にそれを行なったII群および無治療群との3者を比較すると、無処置群は10羽全例死亡したのに対し、I群では2/5、II群では1/5の生存例がえられた。

さらに、BCG感染後14日目にDHPを行なったものでは、8/12の高い生存率がえられた。この効果はインターフェロン産生や病理組織学的所見でも裏付けられた。

本研究の独創性は以下の3点にあると思われる。

- (1) LPSを polystyrene に固定し、毒性の軽減と抗腫瘍性の保存とをはかり、機能材料としての応用の道を拓いたこと。
- (2) LPS-Fによる抗腫瘍性の誘発を、生体内挿入によらずDHPを用いるという新しい発想のもとに行なったこと。
- (3) LPSの抗腫瘍効果をさらに増強せしめる目的で、DHPに先立ちBCGの投与を行なったこと。

本法の臨床応用までにはさらに嚴重な毒性試験や副作用の検討等多くの問題が残されているが、新しい方法による癌治療の開発を試み、本法が臨床的に応用しうる可能性を示唆された点で学位授与に値するものと考えられる。