

氏 名 (本籍)	よし 吉	くみ 汲	ちか 親	お 雄
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	272	号
学位授与年月日	昭和62年	7月	8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 かわらたけ由来蛋白多糖体PSKの免疫調節剤としての特性に関する研究

論文審査委員 (主 査)
教授 鈴木 康 男 教授 曳 野 宏
教授 橋 本 嘉 幸

論文内容要旨

担子菌カワラタケ由来の抗腫瘍性蛋白多糖体であるPSKの作用機作は、腫瘍に対する直接的なものではなく、宿主を介したものであると考えられている。本論文では本剤の作用機序の特徴を明確にするため、実験モデル動物を用いて、免疫学的な立場から検討を加えた。

(第2章)

ICRマウスと同種のsarcoma180の系では、PSKが抗腫瘍活性を示すことが知られている。PSKの効果発現における宿主側因子の影響を知る手掛かりとして、組織適合抗原の異なる5種の系統のマウスにsarcoma180を移植し、腫瘍増殖と異種赤血球に対する抗体産生能力に及ぼす影響を検討した。PSKが著効を示すICRマウスでは、担癌による抗体産生能力の低下が著しく、PSK投与による回復効果も顕著であった。一方、PSKが無効なAKRマウスでは担癌による抗体産生能力の低下がみられず、PSK投与によっても増強されなかった。その他の系のマウスでは、PSKの抗腫瘍効果および抗体産生能回復効果は両者の中間であった。すなわち、PSKの抗腫瘍効果はマウス系統により異なり、その強さは担癌に伴う抗体産生能力の低下とPSK投与による回復の程度と相関することが示唆された。

PSKは正常マウスの免疫能力にはほとんど影響を与えず、低下した免疫能力を正常レベルへと回復させた。そこで、PSKの回復効果発現における免疫抑制状態の質的影響を明らかにすることを目的として、PSKによる効果が担癌による免疫抑制に対してのみ示されるのか、又は他の処置によって引き起こされた免疫抑制に対しても示されるのか否かについて検討した。抗体産生能力を指標として、X線照射やマイトマイシンC投与により免疫能力を低下させたマウスにPSKを投与したが、免疫能力の回復促進はほとんど見られなかった。すなわち、PSKは、免疫系の直接傷害に起因する免疫抑制に対してではなく、担癌による免疫抑制に対して特異的に回復効果を示すことが示唆された。

(第3章)

PSKによる担癌時の免疫能回復効果が、抗体産生能力だけでなく、生体防御機構における免疫系の各種エフェクターに対しても示されるか否か、また、同種移植腫瘍だけでなく同系移植腫瘍に対しても示されるか否かについて検討した。C3H/HeマウスとX5563形質細胞腫やC57BL/6マウスとEL4白血病の組み合わせなどの同系移植腫瘍の系、あるいは、ICRマウスとsarcoma180の組み合わせなどの同種移植腫瘍の系において、ヒツジ赤血球に対する遅延型足蹠反応や抗体産生能力、マクロファージ走化性能力、マクロファージ又はT細胞依存型リステリア感染抵抗性、好中球依存型緑膿菌感染抵抗性は、それぞれの系で多少の違いはみられるものの、担癌により低下し、PSK投与により回復することが示された。細胞障害性T細胞の誘導はPSK投与によっ

て増強されたが、これは細胞障害性T前駆細胞生成過程の担癌による抑制に対してPSKが有効に作用したものと解釈される。また、担癌により異常に亢進した抗体産生系サプレッサー細胞の誘導は、PSK投与により正常化されることが示された。このように、PSKは担癌生体において、担癌により抑制又は異常に亢進された各種エフェクターの機能を回復させることが示された。

PSKのこのような作用と、細網内皮系の強力な非特異的刺激剤であるBCG生菌のそれとを比較検討した。PSKは正常非担癌マウスの遅延型過敏症反応にはほとんど影響を与えず、担癌により低下したそれを回復させた。一方、BCG生菌は正常非担癌マウスの遅延型過敏症反応を増強させたが、担癌により低下したそれを回復させなかった。担癌マウスにPSKとBCG生菌を併用投与すると、抗腫瘍効果および遅延型過敏症反応は増強された。すなわち、PSKとBCG生菌のエフェクターに与える作用は基本的に異なることが示された。

(第4章)

このようなエフェクターの機能発現に重要な役割を担っているサイトカインが、PSKの免疫回復効果発現に関与しているか否かについて検討した。C3H/HeマウスとX5563形質細胞腫の同系の組み合わせにおいて、PSKは担癌による腹腔マクロファージのインターロイキン1および脾細胞のインターロイキン2産生能の低下を回復させた。胸腺細胞のインターロイキン2反応性についても、PSKは担癌により異常となった反応性を回復させた。一方、インターフェロンについても、ICRマウスとsarcoma180の同種の組み合わせにおいて、PSKは担癌により低下するPoly I:C刺激インターフェロン産生能を回復させた。C3H/HeマウスとMM102乳癌の同系の組み合わせにおいて、正常マウス由来脾細胞をin vitro Poly I:C処置して担癌マウスに移入すると腫瘍の増殖が抑制されるが、脾細胞として担癌マウス由来のものを用いるとその効果が減弱した。PSKを投与した担癌マウス由来の脾細胞を用いると抗腫瘍活性の回復がみられ、本系において宿主のインターフェロン産生能の回復が腫瘍増殖抑制に関与していることが示唆された。すなわち、サイトカインやインターフェロンのようなメディエーターのレベルにおいても、担癌による抑制とPSK投与による回復がみられ、PSKのエフェクター機能回復効果発現に関与していることが示唆された。

(第5章)

担癌による異常とPSKによる回復が、細胞や物質レベルだけでなく、リンパ系組織あるいは器管のレベルでも示されるのか否かについて検討した。BALB/cマウスとMeth A線維肉腫やC3H/HeマウスとX5563形質細胞腫などの同系の組み合わせ、C57BL/6マウスとsarcoma 180などの同種の組み合わせにおいて、免疫系の中核器管である胸腺に及ぼす作用を調べたところ、担癌により胸腺における細胞分裂が抑制され、胸腺の重量や細胞数、皮質部分の割合の低下、胸腺細胞の大きさのパターンに変化がみられたが、PSK投与により正常の状態近くまで回復し

た。一方、BCG生菌を投与したマウスでは胸腺の萎縮がみられ、担癌によって萎縮がさらに促進された。これは、BCG生菌投与により胸腺リンパ球が末梢へ動員された結果によるものと考えられ、胸腺においてもPSKとは基本的に作用が異なることが示された。

末梢の主要なリンパ組織である脾に関しても、脾リンパ球のMitogenや腫瘍細胞に対する幼若化反応は低下し、PSK投与によって回復した。

経口投与によって薬効を発揮することはPSKの特性の1つであるが、経口投与されたPSKが腸管から吸収される過程で遭遇する腸管免疫系に着目し、それに対するPSKの作用を調べた。ICRマウスとsarcoma180の同種の組み合わせにおいて、担癌により腸管および周辺リンパ節リンパ球のMitogenに対する幼若化反応の低下や、ヒツジ赤血球経口前感作による抗体産生抑制効果の低下がみられたが、PSK経口投与によって回復し、経口投与時の免疫回復効果発現に腸管免疫系の関与が示唆された。すなわち、胸腺や脾、腸管リンパ組織のレベルにおいても、担癌により抑制がみられ、PSK投与によって回復が認められた。

(第6章)

次に、担癌時の免疫抑制に対するPSKの回復効果を、担癌生体体液中の非特異的な免疫抑制因子に着目して検討を加えた。リンパ球PHA幼若化反応を指標として、担癌マウス血清の免疫抑制活性の変動とPSK投与の効果を調べた結果、血清の免疫抑制活性はPSK投与により除去又は軽減されること、この効果はマウスの系のみならず、ラット、ハムスター、モルモットおよびウサギの同系又は同種移植腫瘍の系でもみとめられ、血清の免疫抑制活性と遅延型過敏症反応の低下とは相関することが示唆された。さらに、担癌マウス腹水から免疫抑制物質を部分精製し、それを無処置正常マウスに移入すると、遅延型過敏症反応や抗体産生能力の低下、担癌時にみられたのと同様の胸腺の異常が観察されたが、免疫抑制物質移入前後にPSKを投与することによって減弱した。また、免疫抑制物質は、*in vitro*でリンパ球ConA幼若化反応を抑制したが、PSKを同時に添加することによって抑制が除去された。フロー・サイトメトリーを用いて免疫抑制物質とPSKの作用様式を検討したところ、両者の直接反応の可能性は少なく、一部のリンパ球ポピュレーションに競合的に結合する可能性が考えられた。すなわち、PSKは担癌生体由来の免疫抑制因子に対して*in vivo*および*in vitro*で拮抗的に作用すること、その作用様式は、両者が直接に作用して効果を発揮するのではなく、リンパ球を介して拮抗的に作用している可能性が示唆された。なお、BCG生菌には、担癌生体由来の免疫抑制因子に対する拮抗的作用はみとめられなかった(第3章)。

以上述べてきたように、PSKの主たる作用機序は、担癌生体由来の免疫抑制因子に対する拮抗的作用を介した担癌時の免疫能調節作用であることが示唆され、BCG生菌のような免疫刺激剤とは基本的に異なることが示された。PSKの抗腫瘍効果発現は、このような機作を介した担癌時の免疫能力の全般的な回復を基盤とする腫瘍特異的な免疫応答の増強によるものと考えられる。

審査結果の要旨

かわらたけ由来の蛋白多糖体PSKは、抗悪性腫瘍剤として広く臨床に供されているが、その薬効発現の機作については不明の部分が多い。本論文はPSKの主たる作用機作と考えられている免疫調節に着目し、その特性を検討したものであり、次のような新しい知見が得られている。まずマウスを用い、組織適合抗原の異なる5種の系統にsarcoma180を移植したのち、PSKを投与すると、その系統により腫瘍増殖に対する抑制効果が著るしく異なることを観察した。有効性を示した系統では、担癌によって低下していた抗体産生能力が正常時のレベルまで回復しており、PSKの作用機構が免疫抑制の特異的回復であることが示唆された。

また担癌時には種々の生体防御反応が低下するが、PSKはこれらの抑制に対して機能回復に働き、作用を発揮していると考えられた。このPSKの作用は、細網内皮系の非特異的的刺激剤であるBCG生菌の作用とは基本的に異なっていることが示された。これらの機能の発現には、各種のサイトカインの関与が考えられるが、実際に担癌によって低下したメディエーターのレベルがPSKの投与によって著るしく改善される。

上記のような担癌による免疫系の異常とPSKによる回復が細胞や物質のレベルだけでなく、組織や器官のレベルでも認められるかを検討した。担癌によって萎縮した胸腺はPSKによって回復した。またPSKの効果は、経口投与によっても顕著に認められるが、この作用機作としては、腸管免疫系の関与が示唆されている。この作用は従来の免疫賦活剤ではみられなかったものであり、各種の抗腫瘍剤との併用を可能としている理由である。

さらに担癌時には生体体液中に非特異的な免疫抑制因子が出現し、これが免疫応答の異常をひき起す一因となっているが、PSKはこれらの因子の作用を抑制し、生体防御反応を正常化することを明らかとした。

以上PSKの作用機作は、担癌生体の免疫抑制因子に対する拮抗作用を介した、担癌時の免疫能調節作用であることを明らかにした。特にPSKの作用は腫瘍特異的な免疫応答の異常に対して選択的であることが特徴であり、腫瘍の化学療法に関して新しい途を開くための基礎的な情報を加えたものとして評価できる。従って本論文は学位論文として十分な内容を備えているものと判断する。