

# 鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 15

1995

— 目 次 —

- ギリシア文化にみる医の源流 —死この門に入るべからず—……………水枝谷 渉… 1
- 当科における扁平上皮癌の術前化学療法  
……………向井 洋・川島清美・杉原一正・山下佐英… 7
- ムラミルペプチドによるモルモット  
マクロファージの活性化と分化に関する研究……………永 尾 重 喜…15
- 平成6年度鹿児島大学歯学部公開講座 報告および記録……………37
- 1993年鹿児島大学歯学部発表論文リスト……………40

鹿 歯 紀

Ann. Kagoshima Dent.

## 鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教官は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会が決定する。
2. 本誌は年1回発行する。
3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
5. 和文原稿はA4版またはB5版400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿はA4版用紙に10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピー部をつける。原稿をワープロで作成した場合は、フロッピーディスクをつける。
6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
7. 英文抄録(Abstract)をつけ、その表紙には、1)タイトル、2)著者名、3)所属、4)Key words(5words以内)、5)抄録本文はA4版タイプ用紙で250語以内とする。
8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
9. 本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
10. 項目分は、I, II, ……さらにA, B ……さらに1, 2 ……さらにa, b ……というように分ける。
11. 文献表の作り方
  - 1)本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩の引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。  
例1: 前田ら<sup>3)</sup>によれば……  
例2: Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によれば……
  - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al.と略さず全員を掲げる。
- 3) 雑誌は著者: 表題, 雑誌名, 巻, 頁(始-終), 西暦年号の順に記す。  
例1: 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也: B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体. 細胞工学 1, 39-42, 1982  
例2: 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.) 116, 473-496, 1952
- 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編集名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが、著者名: 章名, 書名, 版数, 編集名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。  
例1: 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974  
例2: McElligott, J. G.: Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In; Brain Unit Activity during Behavior, 1st ed., M. I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 1973
- 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし, “より引用”と明記する。
- 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い, 決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては, 国際標準化機構の取り決めISO R4(ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。

### 12. その他

集会などの内容紹介, 海外だより, ニュース, 討論, 意見, 書評, 随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表, 写真などを含めて400字詰め原稿用紙5枚以内にとめる。但し, 採否は編集委員会が決定する。

### 編集委員

井上 勝一郎 植村 正 憲  
小 椋 正 高 田 春比古  
(50音順)

# ギリシア文化にみる医の源流

## — 死この門に入るべからず —

水枝谷 渉

鹿児島大学 歯学部附属病院麻酔科

ギリシア神話に登場する医神アスクレピオス Asklepios は、伝説上アポロの息子とされているが、正しくは紀元前1200年頃ギリシアで多くの奇跡的な医療を行った実在の人物であったと思われる。彼を神と崇めて祀ったアスクレピオス神殿の遺跡は、現在ギリシア中のエピダウロス、コス、アテネなどに数多く残されている。当時、病人達はこの神殿に治療を乞い、一夜をそこの宿舎で眠って過ごすとき、アスクレピオスまたはその弟子達の神官から神のお告げを聞かされ、翌朝、病気が治って帰って行ったとある。この治療のことを記した碑がエピダウロスに多く残されているが、失敗や死については記されていない。このアスクレピオス神殿には「死この門に入るべからず」という鉄則があったと伝え聞くがそれは「医に携わる者は己の知識の限界を知り、仮にもこの門から死者を出してはならない」という医の戒めと責任を教えたものであろう。当時の医療水準が低かったことは想像に難くない。不本意ながら死ぬ者もあったと考えられるが、エピダウロスに残された碑に、失敗や死の記述がないのはこの本意に悖ることもさることながら、この格言を少なくとも、この当時から治療を乞うて来たものに対する医の行いの規定と倫理を説く嚆矢として残すことと、治療に成功したもののみを後世に伝えようという意図であったと思われる。神殿で一夜を過ごさせるが、翌朝神のお告げを伝えて帰しているのは、神域を死で汚さぬ計らいでもあり、神のお告げとはおそらく予後の予見を含めた療養のあり方であったと思われる。食事、入浴、運動が治療法の主なものであったらしいが、この神殿は今日の保養地の原型といえることができる。キリスト教の時代になってもこのお籠りの儀式はずっと長く続き、ギリシアやエーゲ海の島々、イタリ

ア南部、シチリア島、サルジニア島では病人が教会へ行き一夜を過ごしたことが記録に残されている。眠らせるための催眠剤として主に酒が用いられたが、教会ではこれを自家醸造によって常備した。今日なおワインのラベルに僧侶が描かれていたり、オーストリアの壮大な葡萄園が教会の管理下にあること、またベルギーのシトー派トラピスト教会に特殊な醸造法が伝え残されていることは、このことの由来を物語っている。

医学思想が魔術や宗教からいくぶん離れはじめた紀元前460年頃、コス島に生まれたヒポクラテス Hippokrates (B. C. 460頃—B. C. 375頃) は一代の名医となり、医学の父と仰がれるようになる。ヒポクラテスの伝記はごくわずかしか知られておらず、その正確な出生も没年次も明らかではない。コスやアテネをはじめギリシアの諸地で医療を施し、医学を教え、高齢で没したというだけである。しかし『ヒポクラテス全集』を読むと、彼の医学思想が宗教的なものを脱却し、科学的な医学の祖とするに足るいくつかの記述を挙げることができる。その全集の中の『金言集』Aphorismi は19世紀まで教科書として使われた。その『金言集』の最初に「人生は短く、技術は長い。機会は逃げやすく、実験は危険をはらみ、判断は難しい」という有名な文句がある。全集の中にはもちろん時代おくれの記述も少なくないが、医師の教育や医療に関して驚くほど近代的感觉を含み、現代の臨床医が学ぶべき価値は大きい。ヒポクラテスは病気を神のたたりとか悪魔の仕業であるという考えかたを一切排除した。その頃、癩癩が神のたたりによる神聖な病気といわれていたが、彼は「他の病気と同様、それは決して神聖なものではなく、自然の原因を持ち、それを神聖としたのは人間の無知のためである」と述べた。また「すべての

病気は、それ自体の性質を持ち、外的な原因で起きる」として、その原因に食物、職業、気象の影響を重くみた。ヒポクラテスはもちろん体温計も聴診器も持っていなかったが、彼自身の観察力と合理的な考えかたにより、病気の進行を予見するすぐれた診断能力を持っていた。そして彼は、診断よりも予後に一層の重きをおき、「自然の治癒力」をもっとも重要視し、あまり薬を用いず、体調と食事を整え、人間の自然治癒力を助成することを主張している。当時これに反対の立場をとる小アジアのクニドス学派は、予後や病因を軽視し、徒に強引な病名をつけて治療する方法をとった結果、症状も診断も混同したのと対象的である。ヒポクラテスの治療法は現代医学の基本でもあり、この時代にこのような見解と信念をもった彼はただ偉大というほかはない。ヒポクラテスが残したおそらく最大の贈り物は、いわゆる「ヒポクラテスの誓い」であろう。医師の行いを規制し、医の倫理を説いたもので、現在でも数多くの大学や医学校で卒業式に朗読されることは日本ではあまり知られていない。それは次のとおりである。

「この術を私に教えた人をわが親のごとく敬い、必要あるときは、わが財を分って助ける。その子孫を私自身の兄弟のごとくみて、彼らが学ぶことを欲すれば報酬なくしてこの術を教える。そして書き物や講義その他あらゆる方法で私の持つ医術の知識をわが息子、わが師の息子、また医の規則に基づいて約束と誓いで結ばれている弟子達に分ち与え、それ以外の誰にも教えない。私は能力と判断の限り患者に利益すると思う養生法をとり、悪くて有害と知る方法を決してとらない。頼まれても死に導くような薬は与えないし、その相談にもつけない。特に婦人を流産させる助けをしない。いかなる患者を訪れてもそれはただ病人を治すだけであり、勝手な戯れや墮落の行いをすべて避ける。女と男、自由人と奴隷の別を考慮しない。医に関すると否とにかかわらず他人の生活について秘密を守る」。

そしてこれは法律ではないから罰をもっておどすわけではないことも付け加えている。この「誓い」のすべてとはいわないが、少なくともその本意は2,000年あまりも西洋医学を踏襲する医師達を導いてきたのである。

ヒポクラテスのすぐあとにアリストテレス Aristoteles (B. C. 384 - B. C. 322) が輩出する。彼は偉大な哲学者として有名であるが、哲学だけでなく、生物界を広く研究し比較解剖学と発生学を樹立した生物学者でもあり、医学にもはなはだ大きな功績を残している。し

かし、その後ギリシア文化は本土で次第に衰退の色を濃くし、やがてその舞台をアレクサンドリアへと移してゆく。アフリカ北部エジプトの一角になぜその舞台が移って行ったか、そこには有名なアレキサンダー大王の少なからぬ影響が背景に存在する。

旧ユーゴ南部一帯に君臨したマケドニア国王フィリップ二世は、息子アレキサンダーが13歳のとき首都ペラの近郊に学問所を造り、そこにアリストテレスを招聘して政治、地理、生物学、医学などを幅広く学ばせた。期間はわずか3年であったが、アレキサンダーはのちに「わが生涯でもっとも楽しかりしとき」と述べている。なかでも古くからギリシア人がマケドニア人を野蛮人と呼んでいることをアリストテレスに問い糺した際、それを否定し民族学的に同一であること、同じ血が流れていることを説明したアリストテレスに深く傾倒した。弱冠20歳で王位を継承することになったアレキサンダーはギリシアの各ポリス（都市国家）を統一、永年身辺を脅かしたペルシア軍を打ち破り、その支配下に苦しんでいたエジプトを救ってアジア・ヨーロッパにまたがる大帝國を築いた。そしてナイル河口の三角州ファロ島に、予てからの宿願であった理想郷の建設を目指し、わが名に因んでアレクサンドリアとした。アリストテレスに強く感化されたアレキサンダー大王は、幼いころ学んだ学校や図書館を建設し、学問や研究を奨励した。アジアとヨーロッパの結び目として海路、陸路とも地の利を得たアレクサンドリアは、世界各地の文化をここに集め、ギリシア本土の文化も次第にこの地へと移って行き、のちの紀元前一世紀頃には人口100万人にも達したといわれる。やがて紀元前300年頃ここに有名な医学校が出来るが、惜しくもアレキサンダー大王は熱病に侵され、果てしない夢半ばにして紀元前323年、33歳の生涯を閉じている。この地が果たした大きな役割の一つは、いわゆるヘレニズム文化興隆の拠点となったことである。すなわちペルシアおよび地中海東部を中心としたオリエン文化と純ギリシア文化が溶け合ったヘレニズム発祥の地として、ヘブライズムとともに西洋思潮の二大源流の一つを生んだ。このアレクサンドリアの医学校に二人の著名な医学教師がいた。その一人ヘロフィロス Herophilos は解剖学の本を世界で最初に書いたといわれ、もう一人がエラストラトス Erasistratos で、一部の人は彼を生理学の祖としている。彼は空気が肺から心臓に入り、動脈により体中に行き渡ると考えた。解剖学名 Aorta (L., Gr. aorte) の語源は、aero すなわち空気に由来している。当時ローマは医

学のことはギリシア人にまかせていたので、アレクサンドリアがのちにローマ帝国の支配下になっても、医学教育の中心は依然この地に残された。

アレキサンダー大王の死後、広大な帝国の領土はマケドニア、エジプト、シリアの三国に分裂し、それぞれの王国で内乱が起こるなどして団結を怠ったため、紀元前一世紀ごろまでの間に三国ともローマ帝国に滅ぼされてしまう。が、その中にあってただ一国ベルガモン王国はローマと協力関係を保ちながら交易によって発展を続ける。この国はアレキサンダー大王の武将であったフィレタイロスが、現在のトルコのベルガマを中心とした地に築いた王国であるが、後世アッタロス三世の死とともに終焉を迎えるかに見えたこの王国は鮮やかな転身を遂げる。すなわちその遺言により、全土はローマに託され、以後ベルガモンはローマの属州としてなお繁栄を繋いだ。

アナトリア半島をエーゲ海に沿って南下すると、トルコ共和国第三の人口を擁する港湾都市イズミールに至る手前100kmほどに、川を挟んでベルガマという町が広がる。市街地の北の丘に聳え立つ壮大なアクロポリスは、かつて繁栄を極めたベルガモン王国の遺跡であるが、このアクロポリスの南西およそ2kmのなだらかな丘陵地帯に、神域であると同時に一大医療センターの構想を持っていた「アスクレピオン」の遺跡がある。それはエピダウロス、コス、アテネなどに残されている「アスクレピオス神殿」と同じ理念の遺跡であるが、歴史的にはずっと降ってギリシアの有名な医師で気管切開の創始者といわれるアスクレピアデス Asklepiades (B. C. 128-B. C. 56) が、紀元前91年にギリシア医学をローマに移し、同時に多くの優秀な医師を育成した際、ギリシアのアスクレピオス神の信仰を受け継いだローマ人によって紀元数年前この地に



ベルガマ市街地の南西に残るテレフォロス神殿の遺跡  
円形の建物の中が治療の中心であった（小田陽一氏提供）

建てられたという。入り口には「神命により、死この門に入るべからず」と刻んである。やがてこのアスクレピオンは、いわば本山ともいべきギリシアのエピダウロスにあるアスクレピオンに比肩するほどの信望を集めるが、それにはこのベルガモン出身で哲学者でもあり、またのちにローマ皇帝の侍医を務めたガレノス Galenos (A. D. 130頃-200頃) に負うところが大きい。

アスクレピアデスは確かに医学に寄与するところ大ではあったが、ヒポクラテスの体液学説と反対の「緊張と弛緩」の学説を唱え、哲学者デモクリトス Demokritos の原子説を基にして、体を構成する微粒子の物理的状态によって健康と病気の別が生ずるという信念を曲げなかった。しかし治療法はやはりギリシア式を出でず、マッサージ、新鮮な空気、強壯剤、特に正しい食事と酒をすすめている。彼の死後その学説を継いだ人々ははなはだ独善的になり、病気の本体について多くの論争を巻き起こした。この諸説紛々たる時代がガレノスをもって終結する。

ガレノスはヒポクラテスの体液学説を奉じ、実験生理学の樹立者であった。彼は動脈が空気だけでなく血液を含むことを認め、心臓が血管内の血液を潮の満干のように運動させると考え、今日の血液循環説の一手前まで到達している。当時、まだ人体解剖は許されておらず、彼はサルやブタで間に合わせているが、もしそれが人体で許されていたらおそらく生理学はもっと速い進歩を遂げたであろう。ガレノスは著書の数も多く、また自説に強い確信をもって述べたので、その後十六、七世紀に至るまでなんびとも反論できない医学の権威とされた。ベルガマの市街地を横ぎる流れは、今もガレノス川の名が付されたまま悠久と水を湛えている。彼はベルガモンの誇りであり象徴でもあった。

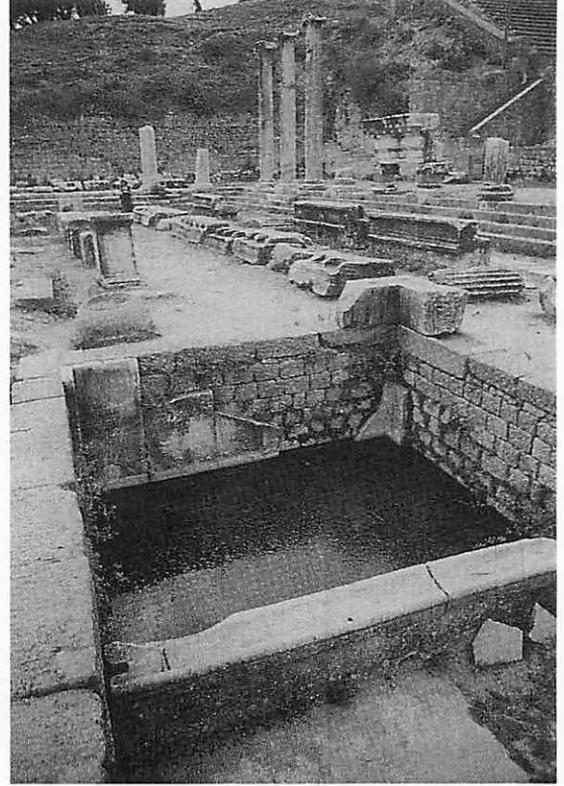
ガレノスにまつわるエピソードは多い。なかでも「毒をもって毒を制する」ことの実験を目のあたりにした彼の体験は、経験医学の重要性をさらに印象づけることになる。あるとき、杖に縋った一人の男がアスクレピオンを訪れ治療を乞うが、ガレノスは拒否する。治療の見込みのない患者は、その門を潜らせないというのがアスクレピオンの掟である。「死この門に入るべからず」という入り口に刻まれた言葉は、医の限界と責任の教えとしてアスクレピオンに受け継がれていたのである。命運を悟った男は、二匹の蛇を捕らえ、毒を腕に吐かせてそれを一気に呷った。死ぬと思われた患者は、毒が効を奏して病気が治ってしまう。これを知ったガレノスは「使いようでは毒が薬になる



石柱に刻まれたアスクレピオンの象徴  
二匹の蛇と腕の浮き彫り（小田陽一氏提供）

と考えてはいたが、実際に試してみるわけにはいかなかった」と語り、ヒポクラテスの教えと戒めを暗に弟子たちに諭したという。新たな知識を得たこの偶然をアスクレピオスの神託と信じた彼は、腕と二匹の蛇をアスクレピオンのシンボルとした。ベルガモンの遺跡に残る石柱に今も刻まれているこのシンボルは、のちに「一本の杖に纏わる蛇」を医のシンボルとする原型となる。

アスクレピオンの施療の中でもっとも効果的であったのは、テレフォロスの神殿に於ける神のお告げである。聖なる泉で沐浴した患者は大理石を敷きつめた地下道を通してこの神殿に向かう。途中に設けられた天井の明かり採りの窓から神秘的な光が注ぎ、それが患者を敬虔な雰囲気誘う。神殿に設けられた小さな部屋で眠りに就くと、やがて夢うつつの中で神のお声が薬石や療法を告げてくれる。神のお声とは、実際には神殿の壁に埋め込まれた石管を通じて神官が囁きかけたものであったらしいが、当時としてはこのトリックが治療に絶大な効果をもたらした。テレフォロスの神



沐浴のための泉の跡（小田陽一氏提供）



大理石を敷きつめた地下道  
頭上から射し込む光が微妙な雰囲気誘う（小田陽一氏提供）

殿、遠くから聞こえてくる神の声、今日のテレフォロスの語源であろうが、このトリックを知っていた患者も少なくなかった筈である。が、彼らにはアスクレピオンの医師たちに対する信頼があったし、医師たちにはアスクレピオス神への篤い信仰があったことは疑いも

ない。患者と医師との間にある信頼関係もまた、遠くギリシアにその源流を見ることができるが、医師が医の源流の精神を忘れたとき、それは音をたてて崩れるのである。



テレフォロス神殿の壁に埋め込まれた石管  
ここから神の囁きが患者に伝えられた（小田陽一氏提供）

#### 参 考 文 献

- 小川鼎三：医学史，古代ギリシアとローマの医学より，  
BRITANNICA INTERNATIONAL EN-  
CYCLOPAEDIA, No. 1, P. P. 707 - 734,  
TBS-BRITANNICA CO., LTD., TOKYO,  
1972
- 小田陽一：アスクレピオンー古代ローマの一大医療セ  
ンターより，J. Siesta, No. 3, WINTER,  
P. P. 129 - 130, SIESTA CO., LTD.,  
TOKYO, 1988



## 当科における扁平上皮癌の術前化学療法

向井 洋・川島清美・杉原一正・山下佐英

鹿児島大学 歯学部口腔外科学講座第1

### Preoperative chemotherapy against squamous cell carcinoma in our clinic

Hiroshi Mukai, Kiyomi Kawashima, Kazumasa Sugihara and Sukehide Yamashita

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,  
Kagoshima University Dental School,  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

#### Abstract

To evaluate the preoperative chemotherapy, the retrospective study was performed on 168 patients with squamous cell carcinoma treated in our clinic from April 1980 to December 1990. Out of 168 patients, 99 were male and 69 were female giving a male : female ratio of 1.4 to 1. The age ranged from 23 to 92 years with a mean age of 61.8 years.

The patients were divided into four groups according to their therapies. Forty-three patients who underwent surgery alone belonged to Group I, 78 treated by both preoperative chemotherapy and surgery to Group II, 18 treated by preoperative chemotherapy, surgery and radiation therapy to Group III, and Group IV included 29 patients treated by the rest of treatment patterns.

The preoperative chemotherapy consisted of three main regimens. The first was composed of bleomycin and its derivative, peplomycin, the second of tegafur, and the third of combination chemotherapy of peplomycin, cisplatin and so on.

The 5-year cumulative survival rate of all cases was 64.5%, and those in Group I ~ IV were 60.6%, 64.5%, 79.1% and 46.4%, respectively. Regarding to the regimens, the combination chemotherapy was considered to give rise to the most favorable result. Comparing the cases which belonged to Stage I and II between Group I and II, the 5-year cumulative survival rate was 66.3% in Group I and 74.1% in Group II, which revealed that the preoperative chemotherapy, when combined with surgery, had

resulted in the better curability than surgery alone.

### Key words

squamous cell carcinoma, preoperative chemotherapy, 5-year cumulative survival rate

## I. はじめに

口腔領域に発生する悪性腫瘍は癌腫が最も多く、その中でも扁平上皮癌が圧倒的多数を占めている。われわれが日常経験する症例は、早期癌だけではなく進展癌も多く、それぞれに応じた対応を要求される。扁平上皮癌の治療法としては、外科療法が最も確実な方法であろう。すなわち、その結果として生じる組織欠損に対しては再建手術が施行されるが、最近の形成外科の発展・導入により、めざましい進歩がみられ、広範な切除および形態・機能の再建が可能となってきた。しかし、再建された組織は当然のことながら、形態的にも機能的にも本来の組織に及ぶべくもない。患者の Quality of life や社会復帰を考える時、治療の根治性を確保しつつ、種々の障害を後遺しない化学療法への期待が高じてくる。白血病の治療に化学療法が優れた効果を示していることは周知のごとくである。これに対して、固形癌では化学療法が奏効する症例も少なくないが、根治性という意味では、いまだ外科療法や放射線療法には及ばない。しかしながら、薬物効果があるという点では疑問はなく、Neo-adjuvant chemotherapy という概念のもと、当科においては外科療法の根治性を高める目的で術前化学療法を採用してきた。本稿では、過去に行ってきた術前化学療法の種類と変遷、そして予後との関係を検討し、その意義を retrospective に考察する。

## II. 対象

1980年4月から1990年12月までの10年9カ月間に、鹿児島大学歯学部附属病院第1口腔外科において治療を行った扁平上皮癌患者のうち、上顎洞原発および顎骨中心性のものを除く一次症例168例である。

## III. 治療法と群分類

扁平上皮癌の治療法としては、外科療法（以下、S）、化学療法（以下、C）および放射線療法（以下、R）があり、それぞれ単独あるいは併用療法が行われている。術前化学療法の検討という観点より、対象症例168例を治療法により I～IV群に分類した。即ち、I

群は43例、単独治療群で治療パターンはS、II群は78例、二者併用群で治療パターンはC→S、III群は18例、三者併用群で治療パターンはC→S→RあるいはC→R→S、IV群は29例、単独、併用を問わず、その他の治療パターン（術前化学療法を施行しなかった症例）が含まれる（表1）。

表1 群分類と治療法

分類	症例数	治療法	治療パターン
I群	43	単独療法	S
II群	78	二者併用	C→S
III群	18	三者併用	C→S→R, C→R→S
IV群	29	その他	C, R, S→C, R→S S→R, C→R, S→C→R

S: 外科療法, C: 化学療法, R: 放射線療法

## IV. 術前化学療法の種類および変遷

IIおよびIII群を対象として施行された術前化学療法は以下の通りであった。

### A. プレオマイシンを基本としたC

口腔扁平上皮癌に対する本格的なCは、梅沢により発見されたプレオマイシン（Bleomycin: 以下、BLM）の導入<sup>1)</sup>によって開始されたと言っても過言ではなく、当科においても1960年代より使用されてきた<sup>2)</sup>。特に、1980～82年にかけては、BLMをエマルジョン化し、腫瘍細胞への長時間の作用を目的とした油性BLM（oil-BLM: 以下、oBLM）の局所注射が頻用されていた<sup>3)</sup>。この薬剤の理論的背景は、BLMの殺細胞様式が濃度依存性であり、かつ一定濃度の下では時間依存性を示すという実験結果に基づくものである<sup>4)</sup>。具体的には、週1回30mg（2ml）を局麻下に原発巣周囲に注入（症例により減量）したが、oBLM単独注入が8例、5-フルオロウラシル（5-Fluorouracil: 以下、5-FU）あるいはそのmasked compoundであるテガフル（Tegafur: 以下、FT）の内服を併用したものが17例、BLMの誘導体であるペプロマイシン（Peplomycin: 以下、PEP）の筋・静注を併用したものが3例、PEP及びFTを併用したものが2例であった。一方、oBLMを使用せず、PEP

の筋・静注のみを行ったものは4例、FTを併用したものは5例であった。投与量は、oBLMは30~120mg、平均58mg、PEPは5~120mg、平均40mg、両者を併用した症例では45~140mg、平均93mgであった。

**B. FT 単独投与**

従来、5-FUあるいはFTは腺癌に効果があると言われ、扁平上皮癌に関しては、その放射線増感作用という観点より、Rとの併用あるいはFAR療法として使用されて来た。単独投与による効果は疑問視される向きがあり、当科においても手術までの維持あるいは術後のAdjuvant chemotherapyとして<sup>9,10)</sup>、または前述のごとく、BLM・PEPと併用される傾向にあった。しかし、少なくとも術前投与の場合、腫瘍の縮小を目的とすべきであろうという反省と、Cの効果は術後より術前が明らかに優れていること、さらに、ユーエフティー (UracilとFTをモル比4:1で配合:以下、UFT)の開発<sup>11)</sup>が契機となり、1980年代中期からは、FT単独投与の評価が開始された。

一方、化学療法の判定方法としては、古くからKarnofskyの効果判定基準<sup>12)</sup>等が使用されてきたが、薬剤の投与期間や客観的評価方法が曖昧であり、新たに頭頸部癌を対象とした頭頸部がん治療効果判定基準<sup>13)</sup>が提唱された。すなわち、抗癌剤の投与期間は連続28日以上、また奏効度は腫瘍の縮小率により客観的に評価されるようになった。

基本的には、内服の場合はUFT 400-600mg/日<sup>15)</sup>、直腸内投与の場合はFT坐剤1000-2000mg/日<sup>16)</sup>(症例によっては750mg)を連続28日以上投与した。前者は7例で、投与量は11.2~40.2g、平均22.6g、後者は18例で、投与量は21~100g、平均58.9gであった。

**C. 多剤併用療法**

細胞は、G<sub>1</sub>→S→G<sub>2</sub>→Mの周期に従って分裂を繰

り返すが、癌細胞はG<sub>0</sub>期を含めた、これら各期の細胞の集合体である。一方、抗癌剤は期特異性、即ち、特定の期の細胞にのみ作用すること、また、各期から次の期への進行を抑制することが判明してきた。これらの事実から、単独投与による効果には限界があり、腫瘍細胞のHeterogeneityとCell-kineticsを考慮した多剤併用療法が導入されるようになった。

最初に施行された療法は、宮本ら<sup>17)</sup>により報告されたBLMとマイトマイシンC (Mitomycin C:以下、MMC)を連続的に投与する療法(以下、BM療法)で、BLMがG<sub>2</sub>期からM期への進行を抑制することを利用して癌細胞をG<sub>2</sub>期に集め、G<sub>2</sub>期の細胞に特異的に作用するMMCを投与し、殺細胞効果を期待する方法である。当科においては、BLMをPEPに置換し、5mg/日を7日間連続筋注し、8日目にMMC 6-10mgを静注する方法を1クールとし、1週間の休薬期間をおき各コースを繰り返した(以下、PM療法<sup>18)</sup>)。PM療法は13例(2例はUFTとの併用)に施行し、内訳は、3コース行ったものが1例、2コースが7例、1コースが5例であった。

このCell-kineticsに基づく化学療法をさらに改良したのが、犬山ら<sup>19)</sup>の報告した4剤併用療法である。これは細胞周期のM期に細胞を同調させるため、まずビンクリスチン (Vincristine:以下、VCR) 1mg/日を2日間静注し、ついでG<sub>1</sub>およびS期細胞に殺細胞効果を有するメトトレキサート (Methotrexate:以下、MTX) 30mg/日を2日間点滴静注し、さらにG<sub>2</sub>およびM期細胞に効果を有するBLM 10mg/回を12時間ごとに3回筋注し、最後にMMC 10mgを静注する療法である。前述のBM療法同様、BLMをPEPに置換し、3週間の休薬期間をもうけ各コースを繰り返した(以下、VMPM療法<sup>20)</sup>)。VMPM療法は、優

化学療法	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90年	備考
BLM・PEP を基本とし た Regimen	●●●●	●●●●	●●●●	△△△	△△△			●				●: oBLM単独 ■: oBLM + 5-FU or FT ▲: oBLM + PEP ▲*: oBLM + PEP + FT △: PEP単独 △*: PEP + FT □: FT単独 ×: 多剤併用 ☒: FT → 多剤併用 PM: PEP + MMC VMPM: VCR + MTX + PEP + MMC MF: MTX + 5-FU CVP: CDDP + VCR + PEP CP: CDDP + PEP CF: CDDP + 5-FU
FT 単 独				□	□□□	□□□□	□□□	□□		□□□	□□□	
PM		×	×☒	×××	×××	×××	×××		×			
多 VMPM					××☒	×☒			×			
併 MF										×		
併 CVP						☒						
併 CP									×××	×	××	
									×			
併 CF										×××		

図1 各化学療法の年度別推移

れた臨床効果を有する反面、副作用が強く、UFTと併用した2例を含め5例に施行したのみで、3コースが1例、2コースが1例、1コースが3例であった。

また、PEPを含まない療法として、MTXと5-FUとの併用療法（以下、MF療法）を2例に施行した。

一方、新しいタイプの抗癌剤としてRosenbergら<sup>21)</sup>がシスプラチン（cis-diamminedichloroplatinum：以下、CDDP）の抗腫瘍効果を報告し、日本でも1984年に臨床に導入された。CDDP単独による抗腫瘍効果は、それ程高いものではないが、他の抗癌剤との併用で優れた効果を示す。最も基本となるのは、従来より扁平上皮癌に使用されてきたPEPとの併用で<sup>22,23)</sup>、当科では1日目にCDDPを60~80mg/m<sup>2</sup>、その後PEP 5~7.5mg/m<sup>2</sup>/日を5日間投与し、2週間の休薬期間を設け、各コースを繰り返した（以下、CP療法）。CP療法は7例に施行し、2コース行ったものが4例、1コースが3例であった。CP療法に、さらにVCRを併用したもの（以下、CVP療法）を1例、また、CDDPと5-FUとの併用（以下、CF療法）も3例に施行した（図1）。

## V. 結果ならびに考察

予後の指標としての生存率は、初診日を基点に1993年12月31日を追跡日として、Kaplan-Meier法<sup>24)</sup>を用いて累積生存率を算出した。

### A. 背景因子と予後

性別に関しては、国内のいずれの報告でも男性が多く男女比は1.6~2.9:1<sup>25,26)</sup>、また、欧米各国においても比率の差こそあれ、同様の傾向を示している<sup>30,32)</sup>。今回の症例でも、男性99例、女性69例で男性が多く、男女比は1.4:1であった。初診時年齢は23~92歳で、平均61.8歳、また、年齢分布では、50歳台（43例、25.6%）、60歳台（56例、33.3%）および70歳台（39例、23.2%）が全体の82.1%を占め、これらの結果も諸家<sup>26,29)</sup>と同様で、いわゆる癌年齢に相当していた。性別との関係では、男性は60歳台（41.4%）、女性は70歳台（31.9%）にピークが認められた（図2）。一方、群分類との関係では、I群は女性が多く男女比は1:1.7、II~IV群は男性が多く男女比は1.6~2.1:1であった。これは、女性は男性と比較すると体力的にやや劣り、また、比較的高齢者が多かったことより、患者への負担の軽いSが選択されたためと思われる。

発生部位としては、舌<sup>25-27, 29, 32-39)</sup>、歯肉<sup>28, 40-42)</sup>、口底<sup>30, 31)</sup>に多いと報告され、今回の症例でも舌（72例、42.9%）、上・下顎歯肉（35例、20.8%）、口底（34例、20.2%）

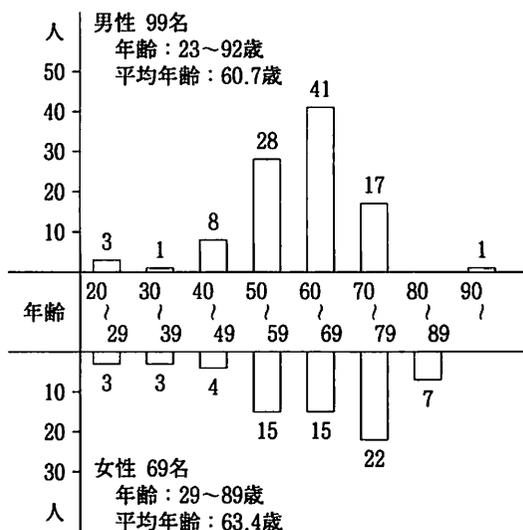


図2 性別および年齢別症例数

表2 発生部位と5年累積生存率(%)

部 位	症例数 (%)	生存率
舌	72(42.9)	56.2
口 底	34(20.2)	66.2
上 顎 歯 肉	18(10.7)	70.1
下 顎 歯 肉	17(10.1)	70.6
頬 粘 膜	14( 8.3)	92.9
下 唇	7( 4.2)	85.7
口 蓋	4( 2.4)	75.0
口 峡	2( 1.2)	0
計	168(100)	64.5

に好発していた。これに対し、Krollsら<sup>43)</sup>は下唇が最も多かったと述べているが、AFIPという施設の特異性と9割以上を男性が占めている点から、単純には比較できないと思われた。部位別の5年累積生存率は施設により異なるが<sup>25,27, 29, 44)</sup>、われわれの結果では頬粘膜が92.9%と最も良好な値を示し、平山ら<sup>44)</sup>の報告と同様であった（表2）。

TNMおよびStage分類<sup>45)</sup>別の症例数は、各施設でまちまちであるが、T2が最も多いとする報告が多く<sup>26, 36-38, 41, 46-48)</sup>、われわれの施設でもT2が93例（55.4%）と半数を占めていた。N分類では、N0が111例（66.1%）と最も多く、T1~T4群の頸部リンパ節転移率は、それぞれ10.8%、32.3%、54.2%および71.4%で、Tが進行するにつれ転移率が増加し、下里らの報告<sup>27)</sup>と同じ傾向が認められた。M分類は全例M0であっ

表3 TNおよびStage分類

T分類 N分類	T 1	T 2	T 3	T 4	計 (%)
N 0	33 I : 33	63 II : 63	11	4	111( 66.1)
N 1	4	28	8 III : 51	4	44( 26.2)
N 2	-	1	5	5	11( 6.5)
N 3	-	1	-	1 IV : 21	2( 1.2)
計 (%)	37(22.0)	93(55.4)	24(14.3)	14(8.3)	168(100.0)

表4 Stage分類と5年累積生存率 (%)

Stage	本報告	既報告*
I	74.8	71.4~100.0
II	72.1	63.0~ 74.6
III	58.3	52.4~ 65.5
IV	42.6	14.0~ 37.6
全症例	64.5	48.4~ 63.0

\*文献<sup>26,27,29,34,38,44</sup>より集計

た。従って、Stage分類はStage I (33例、19.6%) および Stage II (63例、37.5%) が57.1%、Stage III (51例、30.4%) およびStage IV (21例、12.5%) が42.9%で、早期症例と進展症例が相半ばしていた(表3)。また、T 1 および T 2 症例でも、約1/4はリンパ節転移をきたしていたという結果であった。一方、Stage別の5年累積生存率を過去の報告と比較してみると、ほぼ同様の値であったが(表4)、決して納得のゆく結果ではなかった。これを頸部リンパ節転移の有無(以下、N(+))およびN(-))で観察すると、N(+))群の5年累積生存率は53.9%、N(-))群は70.8%で、転移の有無が予後に強く反映していた。これは、美馬ら<sup>29)</sup>、山城<sup>34)</sup>の報告でも、N(+))群は35.2~43.2%、N(-))群は66.1~82.4%であり、同様の傾向がうかがえる。

**B. 治療法と予後**

対象症例168例の5年累積生存率は64.5%で、これを各群別にみると、I群は60.6%、II群は64.5%、III群は79.1%、IV群は46.4%であった。

治療法の基本となるのはSであり、今回の症例でも単独・併用を問わず、96.4%に施行されていた。しかし、I群の5年累積生存率は60.6%、また、Sが治療

の主体となるStage IおよびII症例でも74.8%および72.1%であり、決して満足すべき結果ではなかった。通常は、臨床所見に加え試験切除を行い、組織学的な分化度や浸潤様式<sup>49)</sup>を考慮し治療計画を立案するが、Stage I・II症例では安易に切除される傾向がみられ、後発転移をきたし死亡する症例も少なくない。これは切除標本の検討不足を意味し、たとえ病理学的には完全に切除されていても、分化度が低く、浸潤様式が悪い場合は、術後照射の適応では

なかったかと反省させられた。しかし、術後照射に関しては、特に外来で切除した症例では癌告知の問題が生じてくるが、広い意味でのInformed consentに含まれ、今後、明確な方針を決定しなければならない。

化学療法別では、BLM・PEPを中心としたRegimenおよび多剤併用療法を施行した症例の5年累積生存率は、それぞれ62.2%および69.6%であり、これに対しFT単独投与を行った症例は54.1%に過ぎなかった(表5)。FTの効果に関しては、FTが著効を示した症例も経験したが<sup>50)</sup>、奏効率は23.0~37.5%であり<sup>15,16)</sup>、FT単独では各細胞周期に分散した癌細胞に対応しきれないのであろうと思われた。また、BLM・PEPを中心としたRegimenにおいてもFTを併用した症例が多く、Neo-adjuvant chemotherapyとして術前に積極的な腫瘍縮小を目的とする場合、多剤併用が望ましいと思われた。しかし、過去に施行したCell-kineticsに基づくC、特にPEPを中心とした多剤併用療法では、その奏効率は22.0~50.0%であったが<sup>18,20)</sup>、著効率が極端に低く、いかに著効例を増やすかが課題となった。これを解決すべく、CDDPを組

表5 群分類と5年累積生存率 (%)

群分類	症例数	Stage分類				生存率
		I	II	III	IV	
I群	43	20	15	6	2	60.6
II群	78	10	30	31	7	64.5
BLM・PEP	39	6	15	16	2	68.2
FT単独	19	2	8	7	2	54.1
多剤併用	20	2	7	8	3	69.6
III群	18	1	6	9	2	79.1
IV群	29	2	12	5	10	46.4
計	168	33	63	51	21	64.5

表6 I・II群の早期症例の5年累積生存率(%)

群分類	Stage分類			生存率
	I	II	III	
I群	20	15	/	66.3
II群	10	30	(25)	74.1(62.0)

( )内は、T1N1M0・T2N1M0症例

み込んだ多剤併用療法が開始され、現在では当科の標準的なCとして継続されており、その結果が期待される。一方、FTは副作用も比較的軽微で長期投与が可能であり、従来より行われてきたAdjuvant chemotherapyの薬剤として重用している。

術前化学療法の意義を明確にするため、Stage I・II症例に関しI群とII群との間で生存率を比較すると、I群の5年累積生存率は66.3%、II群はStage II症例が75%を占めたにも関わらず、生存率は74.1%であり、術前化学療法を施行することにより明らかに根治性が上昇していた。さらにII群では、T分類がT1あるいはT2で、N分類がN1のStage III症例でも、62.0%の5年累積生存率が得られた(表6)。前述の如く、III群の5年累積生存率は79.1%であり、症例数が少なく断定はできないが、術前化学療法に加えRを併用することにより、腫瘍細胞のHeterogeneityに幅広く対応できたのではないかと推測された。

## VI. おわりに

癌の治療に際しては、患者の救命が第一義であることには異論はなく、拡大手術や再建手術が施行されるが、S単独の治療成績にはおのずと限界があり、RやCを併用すべき症例も認められる。反面、積極的な加療を行わず延命をはかることが、望ましい場合もある。Neo-adjuvant chemotherapyの目的は、Micrometastasisを考慮するという側面もあるが、積極的に患者のDownstageをはかり、Sによる組織欠損を必要最小限にとどめることにより、患者のQuality of lifeを向上させ、社会復帰を可能にすることである。治療が終了し、患者が退院していく姿を見ることは喜ばしいものである。反対に、患者の死に直面すると癌治療の難しさを痛感させられる。いずれにせよ、癌治療に携わる者としては、根治を目的とするにせよ延命をはかるにせよ、患者にとって、いかに最良の治療を提供できるかが課題と言えよう。

## 文 献

1) 梅沢浜夫：制癌剤の考え方。癌と化学療法 2,

3-8, 1975.

- 2) 市川篤二：プレオマイシン。癌の臨床 21, 1051-1056, 1975.
- 3) 副島公生、肝付 正：プレオマイシン投与による口蓋癌の1試用例。日本歯科評論 321, 823-825, 1969.
- 4) 野井倉武憲、副島公生：プレオマイシン動注による治験例。日本歯科評論 324, 1246-1248, 1969.
- 5) 塩田重利、山下佐英、増田敏雄、副島公生、岡山秀昭、平山甲湜、新森彬博、加納 真、伊東隆利、肝付 正、永田 稔、宮田悠生秋、桐原哲也、上村芳記、内倉厚弘、王 皓恵：最近5年間における口腔外科入院患者および手術の統計的観察。鹿大医誌 23, 361-365, 1971.
- 6) 川平清秀、堂原義美、杉原一正、山田公一、藤波好文、朝 敬、山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対するNK 631の臨床使用経験。Jap J Antibiotics 32, 138-147, 1979.
- 7) 杉原一正、瀬口康隆、副島公生、黄 弼潯、井ノ上俊郎、山下佐英：口腔癌に対する油性プレオ局注の効果。診療手帖 78, 25-29, 1982.
- 8) 下山正徳：制癌剤のCell-Kill-Kineticsと至適投与方法。癌と化学療法 3, 1103-1110, 1976.
- 9) 吉元睦男、川平清秀、堂原義美、橋本賢二、山田公一、梶 祥幸：口腔癌に対するFT 207の臨床使用経験。臨床と研究 54, 677-682, 1977.
- 10) 堂原義美、川平清秀、杉原一正、藤波好文、向井 洋、井ノ上俊郎、藤崎松一、鶴野一洋、永谷義隆、重久清孝、友利優一、五反田盛孝、藤崎 誠、基 政敏、永浜俊宏、柳田 稔、今村光俊、黄 弼潯、山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対する“FT-207”坐剤の臨床使用。臨床と研究 57, 2759-2762, 1980.
- 11) Fujii, S., Ikenaka, K., Fukushima, M. & Shirasaka, T.: Effect of uracil and its derivatives on antitumor activity of 5-fluorouracil and 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil. Gann 69, 763-772, 1978.
- 12) Fujii, S., Kitano, S., Ikenaka, K. & Shirasaka, T.: Effect of coadministration of uracil or cytosine on the antitumor activity of clinical doses of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil and level of 5-fluorouracil in rodents. Gann 70, 209-214, 1979.
- 13) Karnofsky, D. A.: Meaningful clinical clas-

- sification of therapeutic responses to anticancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2, 709-712, 1961.
- 14) 犬山征夫：頭頸部がん治療効果判定基準。癌と化学療法 13, 2681-2689, 1986.
  - 15) 向井 洋, 川島清美, 杉原一正, 山下佐英：口腔領域悪性腫瘍に対する UFT の臨床成績。臨床と研究 62, 303-307, 1985.
  - 16) 向井 洋, 杉原一正, 川島清美, 大久保章朗, 山下佐英：口腔扁平上皮癌に対するテガフルの効果。歯薬療法7, 117-121, 1988.
  - 17) 宮本忠昭, 高部 庸, 渡辺道典, 寺島東洋三：ブレオマイシンとマイトマイシンの連続的投与 (B-M) 療法による末期子宮頸癌の治療成績について。癌と化学療法 4, 273-291, 1977.
  - 18) 向井 洋, 山下佐英：過去3年間にを行った B M 療法について。歯薬療法 5, 109-113, 1986.
  - 19) 犬山征夫, 甲能直幸, 増野精二：Cell kinetics に基づく癌化学療法。日耳鼻 83, 877-880, 1980.
  - 20) 向井 洋, 川島清美, 若松常信, 大久保章朗, 杉原一正, 山下佐英：癌化学療法中にみられた骨髄抑制について。歯薬療法 8, 209-213, 1989.
  - 21) Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J. E. & Mansour, V. H. : Platinum compounds : A new class of potent antitumour agents. *Nature* 222, 385-386, 1969.
  - 22) 犬山征夫, 増野精二, 藤井正人, 田中寿一, 高岡哲郎, 甲能直幸, 堀内正敏, 大築淳一：頭頸部癌に対する Cisplatin と Peplomycin による併用療法の検討。癌と化学療法 10, 97-109, 1983.
  - 23) 金田敏郎, 田口 望, 水谷英樹, 糟谷政代, 藤内 祝, 上田 実, 竹内 学, 松田匡房, 仲田憲司, 宇佐美雄司, 江幡晃治, 成瀬文和, 丹波大治, 竹内祐介, 丸山高広, 福岡保芳, 鶴飼 伸, 小谷久也, 蘇 百祿, 水野有功, 中井康寿, 後藤康之, 柳瀬章雅, 篠田鉄郎, 林 康司, 山家 誠：口腔、頭頸部癌に対する Cisplatin を主体とした化学療法。第1報 臨床1次効果と予後。口科誌 36, 1-12, 1987.
  - 24) 日本癌治療学会編：日本癌治療学会・生存率算出規約, 1版, 金原出版, 東京, 1985, 49-55.
  - 25) 宮川 明, 堤田良二, 高橋修史, 小谷 勝, 平塚博義, 京極順二, 永井 格, 山本悦秀, 小浜源郁：過去10年間にける口腔悪性腫瘍325例の臨床統計的観察。道歯誌 42, 112-122, 1987.
  - 26) 大関 悟, 平河孝憲, 岡本 学, 笹栗正明, 原広子, 田代英雄, 岡 増一郎：教室23年間の口腔癌の臨床統計的観察。口科誌 37, 221-228, 1988.
  - 27) 下里常弘, 伊達岡陽一, 安井良一, 野村雅久, 田中浩二, 村上和億, 清見原正騎, 中井健富, 池本公亮, 山原幹正, 江崎正人, グススピタ, 西野宏, 林 綾子, 藤本明秀, 前田耕作, 田淵順治, 武内和弘, 奥井 寛, 石川武憲：当科における悪性腫瘍の臨床統計的観察。日口外誌 34, 2419-2429, 1988.
  - 28) 亀山忠光, 稗田照雄, 二見正人, 豊福司生, 田中俊一, 大楠道生, 竹中将純, 朱雀直道：当教室における過去10年間 (1973~1982) の口腔扁平上皮癌の臨床統計的観察と早期発見のための一つの試み。日口外誌 34, 2386-2393, 1988.
  - 29) 美馬孝至, 浦出雅裕, 白砂兼光, 杉山 勝, 綿谷和也, 杉 政和, 井上一男, 浜村康司, 白井 誠, 西尾順太郎, 松矢篤三：当科における過去9年間 (1978年~1986年) の悪性腫瘍の臨床統計的観察一特に口腔および上顎洞扁平上皮癌症例について。日口外誌 34, 349-356, 1988.
  - 30) Rich, A. M. & Radden, B. G. : Squamous cell carcinoma of the oral mucosa : a review of 244 cases in Australia. *J Oral Pathol* 13, 459-471, 1984.
  - 31) Hemprich, A. & Müller, R.-P. : Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18, 39-42, 1989.
  - 32) Ledlie, E. M. & Harmer, M. H. : Cancer of the mouth : A report on 800 cases. *Br J Cancer* 4, 6-19, 1950.
  - 33) 堀 みどり, 三吉康郎, 板倉康夫, 鶴飼幸太郎, 山際幹和, 間島雄一, 大井益一：当教室20年間の口腔悪性腫瘍の臨床統計的観察。耳鼻臨床 74 (増2), 1025-1037, 1981.
  - 34) 山城正宏：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究。第3報 TNM 分類と予後。口科誌 34, 645-651, 1985.
  - 35) Wu, P. C., Pang, S. W., Chan K. W. & Lai, C.L. : Statistical and pathological analysis of oral tumors in the Hong Kong Chinese. *J Oral Pathol* 15, 98-102, 1986.
  - 36) 山城正宏, 新崎 章, 砂川 元, 金城 孝：口腔領域悪性腫瘍の臨床病理学的研究。第5報 過去

- 13年間の実態と地域的考察. 日口外誌 34, 287-292, 1988.
- 37) 尾崎登喜雄, 広田重水, 米田和典, 山本哲也, 加藤 斉, 大野彰彦: 頭頸部癌75症例の臨床的ならびに免疫・組織学的検討. 日口外誌 34, 274-286, 1988
- 38) 田川俊郎, 平野吉雄, 乾 真登可, 斉藤弘, 野村城二, 紀平浩之, 大瀬周作, 橋本昌典, 畑中嗣生, 山本有一郎, 西岡秀穂, 森 喜郎, 古橋正史, 村田睦男: 当教室における過去11年間の悪性腫瘍についての臨床統計的観察. その1. 日口外誌 35, 1428-1435, 1989.
- 39) 平賀三嗣, 上橋陸海, 中馬浩一, 川畑 浩, 増田敏雄: 当科における過去9年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察. 日口外誌 36, 326-330, 1990.
- 40) 上野 正: 口腔癌の治療に関する研究. 口病誌 36, 4-19, 1969.
- 41) 筒井英夫, 吉田幸子, 中城 正, 寺井 宏, 堀部 紘, 佐々木英機, 大石和彦, 折原佳実, 佃 富夫, 大守明久, 川田雄祥, 豊田義正: 徳島大学医学部付属病院歯科において入院加療した悪性腫瘍患者の統計的観察. 四国医誌 28, 511-516, 1972.
- 42) 足立 尚, 飯塚忠彦, 野瀬将洋, 横江義彦, 川原郁子, 坪井陽一, 徳地正純, 森家祥行, 福井治英, 廣岡康博, 陳 亮宏, 西田光男, 日高淑樹, 村上賢一郎, 兵 行忠, 小野尊陸: 当科における過去10年間の顎口腔領域悪性腫瘍の臨床統計的観察. 日口外誌 33, 1442-1449, 1987.
- 43) Krolls, S. O. & Hoffman, S: Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex, and race patients. JADA 92, 571-574, 1976.
- 44) 平山丈二, 早津良和, 辻 龍雄, 福田てる代, 伊田正道, 田辺 均, 松富貞夫, 安山泰吾, 中島嘉助, 篠崎文彦: 当科における顎口腔領域悪性腫瘍患者の臨床統計的観察. 口科誌 40, 415-422, 1991.
- 45) Harmer, M. H.: TNM classification of malignant tumor. Third Ed., 23-26, Geneva, 1978.
- 46) 内田安信: 口腔癌に関する口腔外科全国統計による疫学的研究. -1986年度1,508症例について-. 歯医学誌 7, 16-26, 1988.
- 47) 柴田 肇, 古澤信夫, 小林千晃, 櫻井久夫, 大坪慶子, 河原田 修, 小林伸之, 浅野 智, 加藤克彦, 江良謙次, 安川和夫, 須永芳弘, 伊藤 正, 揚井 孝: 当科における口腔癌患者の臨床統計. 口科誌 38, 238-247, 1989.
- 48) 金沢春幸, 谷本良司, 土屋晴仁, 高橋喜久雄, 花沢康雄, 内山 聡, 高原正明, 佐藤研一: 口腔癌の臨床統計. -教室過去10年の治療成績-. 日口外誌 36, 2509-2517, 1990.
- 49) Yamamoto, E., Kohama, G., Sunakawa, H., Iwai, M. & Hiratsuka, H.: Mode of invasion, bleomycin sensitivity, and course in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 51, 2175-2180, 1983.
- 50) 向井 洋, 杉原一正, 川島清美, 山下佐英: サンフラールレクタールカプセルが著効を示した下唇癌の1例. 臨床と研究 63, 3036-3038, 1986.

# ムラミルペプチドによるモルモット マクロファージの活性化と分化に関する研究

永尾 重喜

鹿児島大学 歯学部 歯科薬理学教室

## Activation and Differentiation of Guinea pig Macrophage by Muramyl Dipeptide

Shigeki Nagao

Department of Pharmacology  
Kagoshima University Dental School,  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

### Abstract

Muramyl dipeptide (MDP) is a minimal structure necessary for various biological activities of bacterial cell wall peptidoglycans. MDP induces in guinea pigs the granulomas containing macrophages and epithelioid cells differentiated from macrophages. This suggests that MDP differentiates macrophages into epithelioid cells. This study was undertaken to gain an insight into the mechanism of activation and differentiation of macrophage induced by MDP. For this purpose, the effect of MDP on macrophage DNA synthesis was studied in view of the generally accepted fact that DNA synthesis is decreased when cells differentiate.

Guinea pig peritoneal exudate macrophages actively incorporated  $^3\text{H}$ -thymidine into trichloroacetic acid soluble fraction in vitro without macrophage proliferating factors. The incorporation of  $^3\text{H}$ -Thymidine was almost completely inhibited by aphidicolin, an inhibitor of DNA polymerase- $\alpha$  and an autoradiograph showed heavy labeling in nuclei of about 20% of macrophage populations. These results indicate that the observed thymidine incorporation reflected a DNA synthesis for replication.

When macrophage was stimulated by MDP, the  $^3\text{H}$ -Thymidine incorporation was markedly suppressed while  $^{14}\text{C}$ -glucosamine incorporation and production of monokine were increased. The suppression of  $^3\text{H}$ -thymidine incorporation by MDP was not due to the decrease in thymidine transport through the cell membrane. An autoradiograph revealed that MDP decreased markedly the number of macrophages whose nuclei were labeled by  $^3\text{H}$ -Thymidine. These results indicate that suppression of  $^3\text{H}$ -thymidine incorporation by MDP was due to a true inhibition of DNA synthesis. Among the three

tested enzymes involved in DNA synthesis, only thymidine kinase activity decreased progressively in parallel with the decline in  $^3\text{H}$ -Thymidine incorporation. Cyclic AMP and  $\text{PGE}_2$ , both of which are increased in amount in macrophage by MDP stimulation, suppressed DNA synthesis of macrophage. Phorbol myristic acid (PMA), ionomycin and debutyryl cyclic GMP failed to affect the  $^3\text{H}$ -Thymidine incorporation. Inhibitors of cyclic AMP-dependent protein kinase considerably reduced the suppressive effect on  $^3\text{H}$ -Thymidine incorporation. These results suggest that cyclic AMP or cyclic AMP-dependent protein kinase might be play an important role in suppression of  $^3\text{H}$ -Thymidine incorporation. Concerning various analogs of MDP, a close correlation was observed among the capacities of activating macrophages, suppressing DNA synthesis and inducing epithelioid granuloma formation. These findings suggest that suppression of DNA synthesis by MDP may be induced by macrophage activation and represent an initial event during the differentiation of macrophage for epithelioid cells.

#### Key words

Bacterial cell wall peptidoglycan, Muramyl dipeptide, Adjuvant activity, Macrophage activation, Epithelioid granuloma.

#### I. はじめに

医学的知識が乏しかった時代、人類は感染症に悩まされ続けていた。特に、結核症は第二次世界大戦後、抗結核剤が開発されるまで「死の病」として恐れられる国民病であった。先進国は国の威信をかけてこの病の撲滅に努めた。それ故1882年、Robert Kochが結核菌を発見して以来、多くの研究者によって、結核菌に関する種々の研究がなされた。その種々の研究から、1920年代、結核病巣内に蛋白抗原を注射すると、その抗原に対する特異免疫応答が強まることが発見され<sup>1)</sup>、人類は「結核菌がヒトを殺すだけでなく、用い方によっては免疫アジュバント（免疫助剤）<sup>2)</sup>になる」ことを知り、この現象の解明を始めた。しばらくの間、生菌免疫でなければ免疫応答の増強は生じないと考えられていたが、1940年代、Freundは結核菌死菌体を鉱物油中に浮遊させた、いわゆる「フロイントの完全アジュバント」を完成させた<sup>3)</sup>。

その後、結核菌体からアジュバント活性を有する物質の抽出精製が試みられる過程で、結核菌は他の細菌と比較して多量の脂質を含有し、その含量は乾燥菌体重量の40%以上に達することが明らかにされた。さらに、この脂質中には多くの分枝脂肪酸が含まれており、これは哺乳類の細胞には全く含有されていない結核菌に特異的な脂肪酸であることがわかった。この脂肪酸を含有している成分中に結核菌特有の極めて興味ある生物学的活性を発揮する物質が存在しており、結核菌

が示すアジュバント活性の担い手である Wax D もその脂肪酸を含有する代表的な物質である事が明らかにされた。しかしながら、結核菌アジュバント有効成分の主要な部分はこの脂肪酸部分ではなく、細菌細胞壁ペプチドグリカンであるということが明らかにされた。さらに研究が進み、ムラミルジペプチドがその活性の最少有効成分であることが確定した。1924年、Lewisらが結核菌によるアジュバント活性なるものを報告して50年後のことであった。

本稿を始めるにあたり、前述した部分と若干重複するが、アジュバント開発にたずさわった者としては重要な点なので、IIおよびIIIで結核菌アジュバント物質の本体が明らかにされるまでの研究過程をできるかぎり正確に述べておきたい。

#### II. 結核菌体中のアジュバント活性物質の分画精製

長い間、結核菌体中のアジュバント活性発現に必要な因子を明らかにすることはできなかった。アジュバント活性とは無関係な研究領域において Anderson, Lederer, Asselineau ら有機化学者は結核菌体中の脂質の研究を行い、特徴的に多量の脂質を含有していることを報告し、さらに菌体脂質の分画を行った。彼らはクロロホルム可溶で熱アセトン不溶画分を Wax D と名付けた<sup>4)</sup>。Raffelはこの画分にアジュバント活性が認められることを見出した<sup>5)</sup>。この Wax D 画分は田中らのアセチル化法<sup>6)</sup>、Jolles らの遠心法<sup>7)</sup>、Ribi

注1) 免疫アジュバントとは抗原に対して特異的な免疫応答を量的、質的に増強あるいは修飾する物質と定義されている。免疫アジュバントには多種多様な物質が知られているが、その中でも結核菌は最も強力なアジュバント物質の1つである。

らの遠心クロマト法<sup>7)</sup>により、さらにいくつかの画分に分画された。小谷と田中との共同研究により完全脱脂菌体の BCG 細胞壁 (有機溶媒抽出残渣、Cell Wall Skeleton, CWS) に Wax D と同一構造があることを見出し、彼らはこれを「結合 Wax D」と名付けた<sup>8)</sup>。Wax D は結核菌の細胞壁と基本的に同じ構造を持ち、その中に種々の細菌細胞壁と共通の構造部分 (ペプチドグリカン) が含まれていることが判明している (図 1)。図 1 に示すように、アジュバント活性を有する Wax D はミコール酸 (抗酸菌に特徴的な脂肪酸で、とくに結核菌のミコール酸は炭素数 78~88、 $\alpha$  位で分枝し、 $\beta$  位に水酸基を持つ高級脂肪酸) と多糖体 (アラビノースとガラクトースの重合したアラビノガラクトン) とペプチドグリカンよりなる「複合体」である。結核菌にしかないミコール酸はアジュバント活性発現に必須な構成成分であろうと考えられていた<sup>9)</sup>。

ブチドグリカンの構造及びペプチドグリカンによる菌属、菌種の分類を精力的に研究されていた小谷教授 (当時大阪大学歯学部細菌学講座) からこれらの物質のアジュバント活性を調べてほしいとの依頼を受けた。予想に反して、ミコール酸等の脂肪酸を含有しないグラム陽性菌の細菌細胞壁成分のいくつかにアジュバント活性が認められた。また BCG および *Mycobacterium smegmatis* の脱脂精製細胞壁から卵白リゾチームなどの酵素処理、あるいは水素添加分解などで得られたアラビノガラクトンとペプチドグリカンより成る水溶画分にアジュバント活性が認められた。これら二つの事実からミコール酸の必要性は否定された<sup>10)</sup>。細菌細胞壁ペプチドグリカンとは N-アセチルグルコサミンと N-アセチルムラミン酸の  $\beta$ -1, 4 結合により、交互に連なってできたグリカン鎖がペプチドの橋により網目状に架橋された構造である (図 1)。この強固なペプチドグリカン構造は細菌に特有で、また殆どすべての細菌の細胞壁に共通して存在し袋状になっている。このペプチドグリカン構造がアジュバント活性を示すことが明らかにされたことは、免疫アジュ

Ⅲ. アジュバント活性発現に Wax D の全構造が必要か否か

この問題について長い間検討された。細菌細胞壁ペ

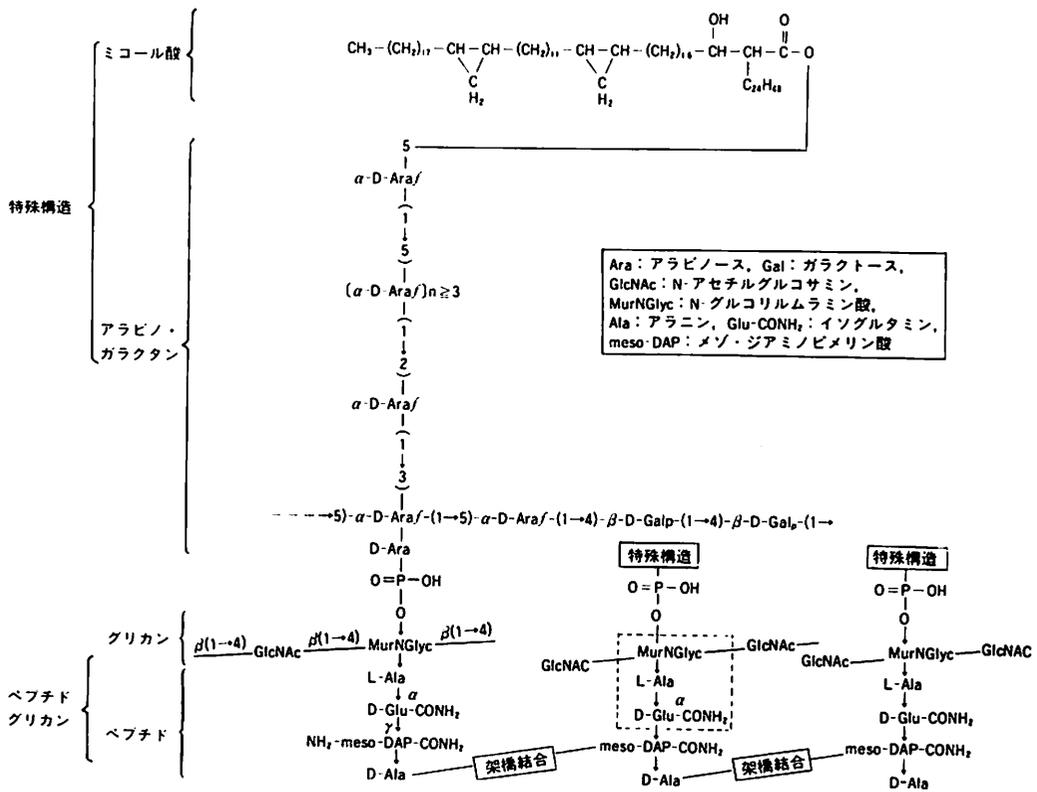


図 1 Wax D の化学構造

バントの研究において特に重要な発見であった<sup>11)</sup>。さらにアジュバント活性の本体(活性中心)を決定するための研究が続けられ、次第に、より低分子の水溶性ペプチドグリカンフラグメントを用いてアジュバント活性の有無が調べられ、アジュバント活性発現に必要な最少有効構造について慎重な検討がなされた。

1974年、Ledererらはジサッカライドテトラペプチド(N-acetylglucosaminy-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutaminy-meso-diaminopimeryl-D-alanine)が本活性を有することを報告した<sup>12)</sup>。さらに同年、彼らは $\beta$ -1,4結合を切断する酵素やペプチド鎖を切断する種々の酵素を用いてN-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine(ムラミルジペプチド, MDP)にアジュバント活性があることを見出し、有機化学的手法でこれを合成し、このMDPがアジュバント活性を有する最少有効構造であることを確定した<sup>13)</sup>(図2)。

他方、小谷らもまたLedererらの研究とは独立にはほぼ同時期に一般細菌の細胞壁と生物活性に関する広範な研究を展開していた<sup>14)</sup>。主にStreptomyces属、Staphylococcus属が産生する細菌細胞壁溶解酵素を用いてペプチドグリカンを低分子に分解し、アジュバント活性および種々の生物活性の有無を検討した。最終段階では芝ら合成グループとの共同研究により

MDPを合成し、1975年にLedererらと同様の結論を発表した<sup>15)</sup>。即ち、MDPが抗原とフロイント不完全アジュバントとともに油中水型エマルジョンの形でモルモットの足蹠に注射された時、その抗原に対する抗体産生の増強と細胞性免疫(遅延型皮膚反応)が成立した。Wax Dの示すアジュバント活性はペプチドグリカン層にあり、その活性中心は図1に点線で示すムラミン酸に2個のアミノ酸(その1つがD体で哺乳類の構成タンパクに含まれないアミノ酸)が結合したものであることを確立した<sup>16)</sup>。

著者らは小谷らとの共同研究によりアジュバント活性発現のメカニズムを解明すべく、「マクロファージ

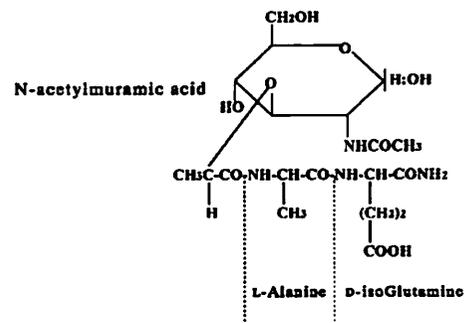


図2 MDPの化学構造

注2) MDPはアジュバント活性以外にもペプチドグリカンが示す種々の生物学的活性を有している(表1、2)。MDPは水溶性で細胞毒性や抗原性を有さないで、免疫・炎症などの生体防御に関する種々の現象のメカニズムをin vitroで解析する際に特に有用な物質であり、またMDPの類似体、誘導体の合成も可能であり、MDPが示す生物学的活性の解析を大いに助けている。

表1 細菌細胞壁ペプチドグリカンあるいはMDPが有する生物学的活性(生体内に投与した際に認められる作用)

1. 特異的免疫応答の修飾(アジュバント活性)
2. 非特異的生体防御反応の増強
3. サイトカイン産生の増強
4. 細網内皮系細胞の活性化
5. 一過性の白血球減少症とそれに続く白血球増多症の誘導
6. 単核球増多症の誘導
7. 実験的自己免疫疾患の誘導
8. 神経薬理作用(発熱作用、鎮痛作用、血圧降下作用)
9. 類上皮細胞肉芽腫の誘導
10. 結核菌注射部位での壊死性反応惹起活性<sup>a)</sup>
11. 遅延型皮膚反応の修飾<sup>a)</sup>
12. 細菌内毒素(LPS)毒性に対する感受性増強作用<sup>a)</sup>
13. LSPによるサイトカイン産生誘導をprimeする作用<sup>a)</sup>
14. 血清中の補体成分変動<sup>b)</sup>
15. 組織病変惹起<sup>b)</sup>

小谷らのまとめを参考にし改題した<sup>22, 29)</sup>。

a) MDPによって効率よく惹起される反応

b) MDPでは少なくとも効率よくは惹起されない反応

表2 細菌細胞壁ペプチドグリカンあるいはMDPが有する生物学的活性(試験管内で認められる作用)

1. 単核球とマクロファージの活性化
2. Bリンパ球の分裂促進
3. Tリンパ球の分裂促進
4. ナチュラルキラー細胞の活性化
5. 好中球の活性化
6. 線維芽細胞の分裂促進
7. 破骨細胞、骨吸収の増強
8. 好塩基球へのヒスタジン取り込み増強
9. 肥満細胞のヒスタミン放出増強<sup>a)</sup>
10. 血小板からのセロトニン放出増強<sup>a)</sup>
11. 補体系の活性化<sup>a)</sup>

小谷らのまとめを参考にし改題した<sup>22, 29)</sup>。

a) MDPでは少なくとも効率よくは惹起されない反応

と MDP との関わり」に的を絞って研究を行い、いくつかの新しい知見を得たのでそのことについて述べる。

#### IV. MDP と 6-O-アシル誘導体による結核結節（類上皮細胞肉芽腫）形成

結核菌体あるいは MDP に蛋白質抗原を混じてフロイントの油中水型乳剤にしてモルモット足蹠に注射すると、2～3 週後に遅延型皮膚反応が成立する。遅延型過敏症が成立する場合、必ず所属リンパ節が腫脹することを経験的に知っていたので、著者らはこのようなリンパ節の腫脹がアジュバント活性発現（特に遅延型過敏症発現）に必要なか否か、また MDP 単独をフロイントの油中水型乳剤にして投与した場合でもリンパ節の腫脹が生じるのか、さらにその場にどのような細胞が出現してくるかに興味をもった。

一般に、肉芽腫とは種々の炎症細胞、特にマクロファージ、が限局性に何らかの配列を示しながら集まっている状態をいう<sup>16)</sup>。肉芽腫の中でマクロファージから分化したと考えられる類上皮細胞を、主な構造細胞群とするものが類上皮細胞肉芽腫と呼ばれる<sup>17,18)</sup>。類上皮細胞肉芽腫を作る疾患には、結核症のように原因がはっきりしているものに加えて、サルコイドーシスや Crohn 氏病のように病因が現在でも不明なものがある。結核症の病理組織学的変化を特徴づける類上皮細胞肉芽腫の形成にあずかる化学物質に関する研究は、結核菌のクロロホルム抽出物を用いて結核結節を作っ

た1900年の Auclair のそれにさかのぼる<sup>20)</sup>。以来、数多くの研究が相続したが、なかでも Sabin のフチオン酸を形成因子に擬した研究は歴史的に名高い<sup>21)</sup>（表3）。しかし、結核菌より抽出したフチオン酸は類上皮細胞肉芽腫の形成に数 mg、時として100mg 以上の大用量を必要とすることから、Sabin の研究は過去のものとして省みられなくなり、類上皮細胞肉芽腫が形成される機序もまた不明のままである。そこで、著者らは「類上皮細胞はマクロファージが活性化され分化した細胞である」ことに着目し、「MDP がマクロファージを直接活性化するであろう」との作業仮説を立て、MDP をフロイントの油中水型乳剤にしてモルモットおよびラットの足蹠に注射し、領域リンパ節の病理組織学的変化を調べた。その結果、典型的な類上皮細胞肉芽腫が MDP 注射 2～3 週後に形成された<sup>22)</sup>。MDP の油中水型乳剤注射によって形成された類上皮細胞肉芽腫は、結核菌死菌の油中水型乳剤注射によって形成されるそれとまったく区別がつかない病理組織像を示した<sup>23)</sup>（図3）。MDP の類上皮細胞肉芽腫形成作用は高い化学構造依存性を示し、MDP のアナログのなかではアジュバント活性を有するもののみが、類上皮細胞肉芽腫を形成することを見出した。たとえば、D-イソグルタミン残基を L-イソグルタミンに置換したステレオアイソマー [MDP (L-isoGln)]、あるいは炭素原子が1 個少ない D-イソアスパラギンに置換したアナログ [MDP (D-isoAsn)] は、ともにアジュ

表3 今までに提唱された結核結節形成因子

結核結節形成因子として提唱された物質	提唱した人	提唱された年	組織像	注射量
クロロホルム抽出物	Auclair	1900 ～ 1930	肺結核の古典的病巣	50～200mg
磷脂質 フチオン酸 (C23～31分枝脂肪酸)	Anderson Sabin	1930 ～ 1940	肉芽腫	5～200mg
合成フチオン酸類似体 (25～27)	Robinson Polgar Cason Ungar	1940 ～ 1950	肉芽腫	2～200mg
Wax D	Delaunay White	1951 ～ 1960	類上皮肉芽腫	40 μg
MDP分枝脂肪酸複合体	田中 江森 永尾	1980	類上皮肉芽腫	1 μg

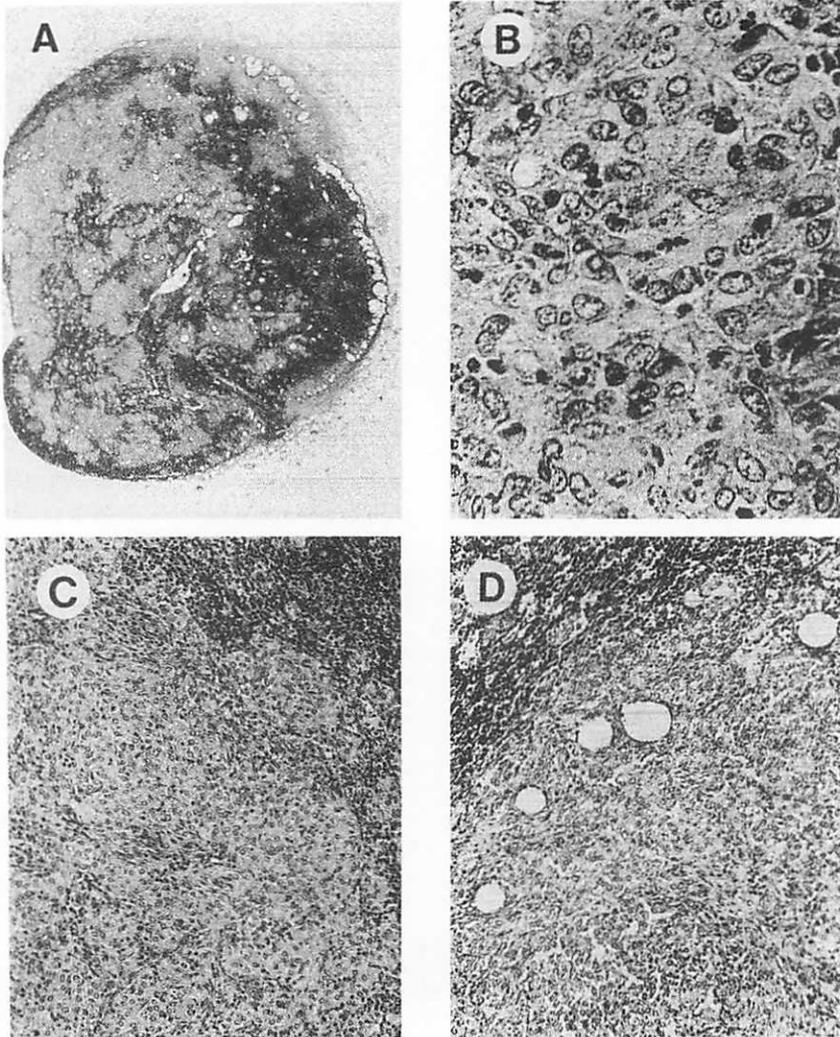


図3 MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成能

MDP  $0.1\mu\text{g}$  (A)、 $100\mu\text{g}$  (B,C)、結核菌死菌体 $100\mu\text{g}$  (D)を Freundの不完全アジュバントに混じり油中水型乳剤にしてモルモット足蹠に注射し、3週間後に領域リンパ節の病理組織学的変化を調べた。結核菌によって形成される類上皮細胞肉芽腫(D)とまったく同様な肉芽腫がMDPによって形成された(A、BおよびC)。A;  $\times 8$ 、B;  $\times 300$ 、C;  $\times 100$ 、D;  $\times 100$ 、ヘマトキシリンエオジン染色(H. E. 染色)。

バント活性を欠き、また、類上皮細胞肉芽腫形成能も示さなかった(表4)。

さて、MDPは油中水型乳剤として注射された場合には類上皮細胞肉芽腫形成作用を示すが、水溶液としての注射ではこの様な活性をまったく示さない<sup>25)</sup>。この事実と関連して、MDPは蛋白抗原とともに油中水型乳剤としてモルモットに投与すると抗原に対する遅延型過敏症を誘導する作用を示すが、水溶性としての投与では無効であることが知られていた(表5)<sup>26, 27)</sup>。

しかし、図4で示すようにMDPのムラミン酸残基の6位に総炭素原子数30の $\alpha$ -分枝脂肪酸を結合した6-O-(2-テトラデシルヘキサデカノイル)MDP(B30MDP)はMDPとは異なり、油を含まない投与媒体(たとえば、リン酸塩緩衝生食水)を用いた場合にも強い遅延型過敏症誘導作用を示した<sup>26-28)</sup>。次いで、種々の6-O-アシルMDPの類上皮細胞肉芽腫形成能を調べた(図4、表5)。表5に示すようにB30MDP、6-O-(2-ドコシルテトラコサノイル)MDP(B46MDP)、

表4 MDP および MDP 関連物質の生物活性

テ ス ト 物 質	<i>in vitro</i>		<i>in vivo</i> (フロイント型)	
	Mφ 活性化	DNA合成 抑制	アジュバント 活性 <sup>a</sup>	類上皮肉芽腫 形成能 <sup>b</sup>
MurNAc-L-Ala-D-isoGln	+	+	+	+
MurNAc-L-Ser-D-isoGln	+	+	+	+
MurNAc-D-Ala-D-isoGln	+	+	+	+
MurNAc-L-Val-D-isoGln	-	-	-	-
MurNAc-L-Ala-D-Gln	±	±	±	±
MurNAc-L-Ala-D-Glu	+	+	+	+
MurNAc-L-Ala-L-isoGln	-	-	-	-
MurNAc-L-Ala-L-Gln	-	-	-	-
MurNAc-L-Ala-L-isoAsn	-	-	-	-
MurNAc-L-Ala-D-isoGln-L-Lys	+	+	+	+
MurNAc-L-Ala-D-isoGln-L-Lys-D-Ala	+	+	+	+
Peptidoglycan fragment	+	+	+	+
Peptidoglycan	+	+	+	+
purified cell walls	+	+	+	+

- a) テスト物質と抗原をフロイント不完全アジュバントに混じ、モルモット足趾に注射し、2週後に皮内反応を行い、アジュバント活性の有無を調べた。  
 b) テスト物質をフロイント不完全アジュバントに混じ、モルモット足趾に注射し、2～3週間後領域リンパ節の重量と類上皮細胞肉芽腫形成能<sup>b</sup>を調べた。

表5 MDPならびにその6-O-アシルMDPの生物活性

テ ス ト 物 質	<i>in vitro</i>		<i>in vivo</i> (水溶液)	
	Mφ 活性化	DNA合成 抑制	アジュバント 活性 <sup>a</sup>	類上皮肉芽腫 形成能 <sup>b</sup>
PBS	-	-	-	-
MDP	+	+	-	-
L18MDP	+	+	-	-
L30MDP	+	+	±	-
B30MDP	+	+	+	+
B30MDP (D-isoAsn)	-	-	-	-
B46MDP	+	+	+	+
BH48MDP	+	+	±	±
BH48MDP(L-isoGln)	-	-	-	-
BH48MDP (L-isoAsn)	-	-	-	-
N-MycMDP	+	+	+	+

- a) テスト物質と抗原を0.1% Tween 80添加リン酸塩緩衝食水に浮遊させモルモット足趾に注射し、2週後に皮内反応を行い、アジュバント活性の有無を調べた。  
 b) テスト物質を0.1% Tween 80添加リン酸塩緩衝食水に浮遊させモルモット足趾に注射し、2～3週間後領域リンパ節の重量と類上皮細胞肉芽腫形成能<sup>b</sup>を調べた。  
 L30: 炭素原子数30個の直鎖脂肪酸、B30: 炭素原子数30個のα-分枝脂肪酸、B46: 炭素原子数46個のα-分枝脂肪酸、BH48: 炭素原子数48個のα-分枝-β-ヒドロキシ脂肪酸、N-Myc: ノカルドミコール酸

6-O-(3-ヒドロキシ-2-ドコシルヘキサコノイル) MDP (BH48MDP) とそのアナログ、あるいは天然α-分枝脂肪酸(ノカルドミコール酸、総炭素原子数40～48個)をムラミン酸残基の6位に結合した6-O-アシルMDPのリン酸塩緩衝食水あるいは懸濁液をモルモットの足趾に注射すると、これらの6-O-α-分枝アシルMDPがいずれも強い類上皮細胞肉芽腫

形成能を發揮し、なかでもB30MDPが特に強い作用を示した<sup>29)</sup>(表5、図5)。しかし、α-分枝脂肪酸(B30)とMDPとの単なる混合物はまったく肉芽腫形成能を示さなかった<sup>29)</sup>。さらに総炭素原子数30の直鎖脂肪酸をMDPのムラミン酸残基の6位に結合させた6-O-トリコンタニールMDP(L30MDP)は、油中水型乳剤としての投与では遅延型過敏症誘導アジュ

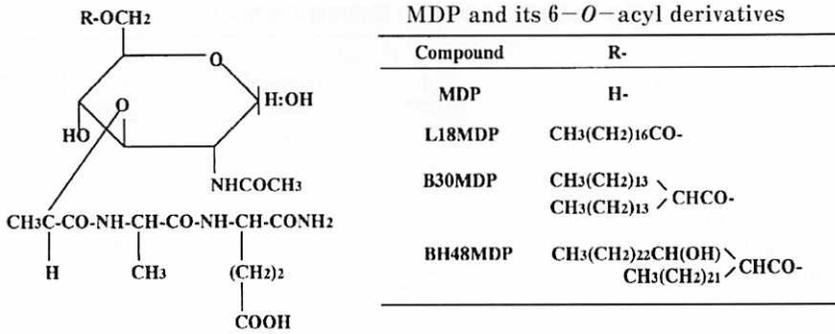


図4 MDPと6-O-Acyl MDPの化学構造

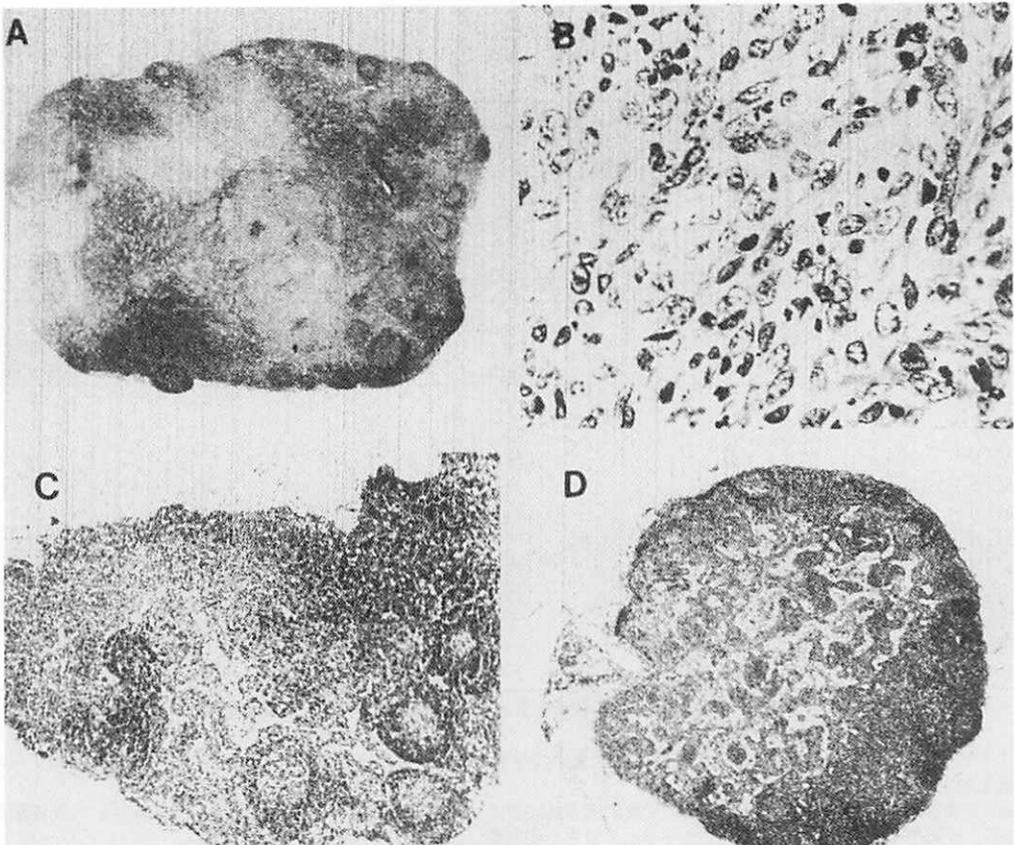


図5 6-O-アシルMDPによる類上皮細胞肉芽腫形成能の比較

B30MDP 1 $\mu$ g (A,B)、BH48MDP (D-iso Asn) 100 $\mu$ g (C) あるいは L30MDP 100 $\mu$ g (D) をリン酸塩緩衝食水を媒体としてモルモット足蹠に注射した。2週間後、領域リンパ節における類上皮細胞肉芽腫形成の有無を調べた。B30MDPは1 $\mu$ gで典型的な類上皮細胞肉芽腫を形成したが、BH48MDP (D-iso Asn)、L30MDPは100 $\mu$ g投与しても不活性であった。A ;  $\times 15$ 、B ;  $\times 400$ 、C ;  $\times 60$ 、D ;  $\times 30$ 、(H.E.染色)。

バント活性を示すが、水を媒体としての投与では不活性であり、かつ類上皮細胞肉芽腫形成能も欠いていた<sup>25-28)</sup>。またアジュバント活性を示さない B30MDP

(D-iso Asn)、ならびに BH48MDP (L-iso Gln)、BH48-MDP (D-iso Asn) は、いずれも類上皮細胞肉芽腫を形成しなかった。すなわち、6-O-アシル MDP

についても、遅延型過敏症を誘導するアジュバント活性と類上皮細胞肉芽腫形成能との間に、化学構造に関して相関が認められた<sup>25-28)</sup>。

#### V. MDP による類上皮細胞肉芽腫の形成機序

異物肉芽腫の形成に免疫反応は関与しないが、類上皮細胞肉芽腫（結核結節）の形成については、免疫反応、特に細胞性免疫が深く関わっているとする研究が多く<sup>17-19)</sup>、免疫反応が除外される条件下での類上皮細胞肉芽腫の形成を確認した研究は著者らの研究以外には見当たらない。MDP はハプテン（抗原エピトープ）としては機能するが、それ単独では免疫原性を示さないことが知られている<sup>29)</sup>。この事実は、MDP による類上皮細胞肉芽腫の形成は感作リンパ球の関与を要しないことを推測させる。そこで、新生仔胸腺摘出後、抗リンパ球血清で処理して完全に遅延型反応を抑制したラット、あるいは先天的に胸腺（T リンパ球）機能を欠如しているヌードラットに油中水型乳剤とした MDP を注射し、類上皮細胞肉芽腫が形成されるかどうかを調べた。図 6 および 7 で示すようにいずれのラットにおいても、MDP 注射 2 週後の領域リンパ節に正常ラットと同様な広範かつ典型的な類上皮細胞肉芽腫が MDP によって形成された<sup>30, 31)</sup>。すなわち、T リンパ球の関与なしにも類上皮細胞肉芽腫が形成されることが実験的に証明された。

類上皮細胞肉芽腫が結核症を特徴付ける病変の 1 つ

（結核結節）となる理由について、結核症ではツベルクリンアレルギーに代表される遅延型過敏症が高いレベルで成立することにその理由を求める向きが多い<sup>32)</sup>。しかし、上述の所見から、結核菌ではこの菌に特有なミコール酸（ $\alpha$ -分枝（ $\beta$ -ヒドロキシ）高級脂肪酸）と細胞壁ペプチドグリカンとの結合物が細菌細胞表層部に存在しているという他の菌種では見られない化学的特性が、結核結節形成の原因の一つとなっている可能性を強く示唆している。

#### VI. MDP による *in vitro* でのマクロファージ活性化

MDP が類上皮細胞肉芽腫を形成することを見出したと相前後して *in vitro* の系で MDP がマクロファージを活性化することを見出した。1970 年代、免疫学は長足の進歩を遂げ、新しい理論、概念、あるいは手法が生まれ続けていた。免疫に関与する細胞群が容易に培養できるようにもなり、*in vitro* での解析ができるようになった。マクロファージの活性化という概念は、Mackness が結核菌あるいはその他の食細胞内寄生性の細菌に対する殺菌作用が、亢進したマクロファージを「活性化マクロファージ」と呼んだことにその起源が求められる<sup>33)</sup>。このマクロファージの殺菌能の亢進は、リンパ球の産生するリンフォカインによってもたらされると考えられていた。即ち、1970 年代の終わり頃まで、マクロファージはリンフォカインによってのみ活性化されると信じられていたのである<sup>34-36)</sup>。著

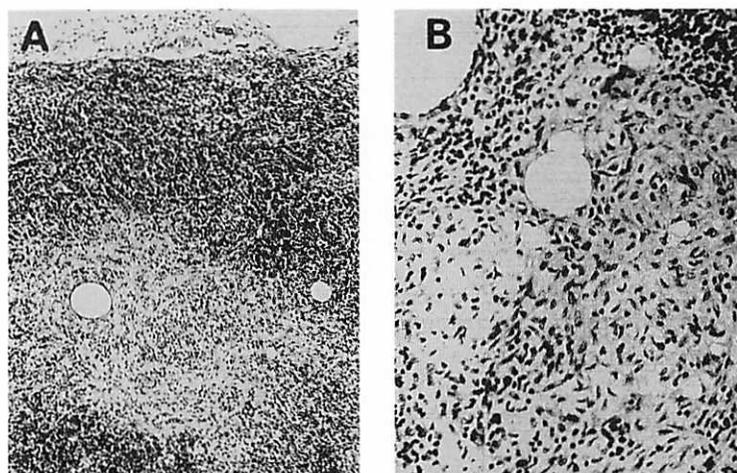


図 6 新生仔胸腺摘出後、抗リンパ球で処理されたラットにおける MDP の類上皮細胞肉芽腫形成能  
MDP 100  $\mu$ g を Freund の不完全アジュバントに混じり油中水型乳剤にしてラット足趾に注射し、3 週後に領域リンパ節の病理組織学的変化を調べた。領域リンパ節に典型的な類上皮細胞肉芽腫が形成された。A； $\times 86$ 、B； $\times 220$ 、(H.E. 染色)

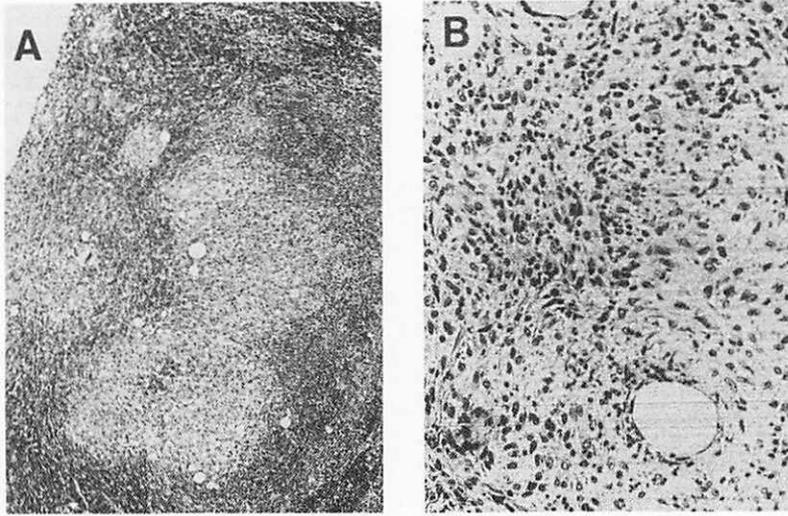


図7 ノードラットにおける MDP の類上皮細胞肉芽腫形成能  
MDP 100  $\mu$ g を Freund の不完全アジュバントに混じり油中水型乳剤にしてノードラット足蹠に注射し、3 週後に領域リンパ節の病理組織学的変化を調べた。領域リンパ節に典型的な類上皮細胞肉芽腫が形成された。A ;  $\times 50$ 、B ;  $\times 200$  (H.E.染色)

者らは「細菌細胞壁成分が感作リンパ球の関与なしにマクロファージを活性化する」という作業仮説のもとに、モルモット腹腔浸出マクロファージからリンパ球を完全に除去した *in vitro* の条件下で MDP をマクロファージに作用させた。その結果、MDP で刺激されたマクロファージはリンフォカインで活性化された場合とほぼ同様な変化を示した。即ち、マクロファージ遊走阻止 (図 8、9)<sup>37, 38)</sup>、器壁への付着および伸

展の増加 (図 10)<sup>39, 40)</sup>、<sup>14</sup>C-グルコサミンの取り込み増加<sup>41)</sup>、 $O_2^-$ の生成亢進<sup>42)</sup>などマクロファージの様々の機能がリンパ球の関与なしに MDP により直接高められた。マクロファージがリンパ球の関与なしに活性化されるということを明らかにすることができた。その事がいかに重要であったかは、その後多くの追試がなされたことから理解して頂けると思う<sup>43-45)</sup>。また、Lederer、小谷らの努力によって水溶性で、抗原性の

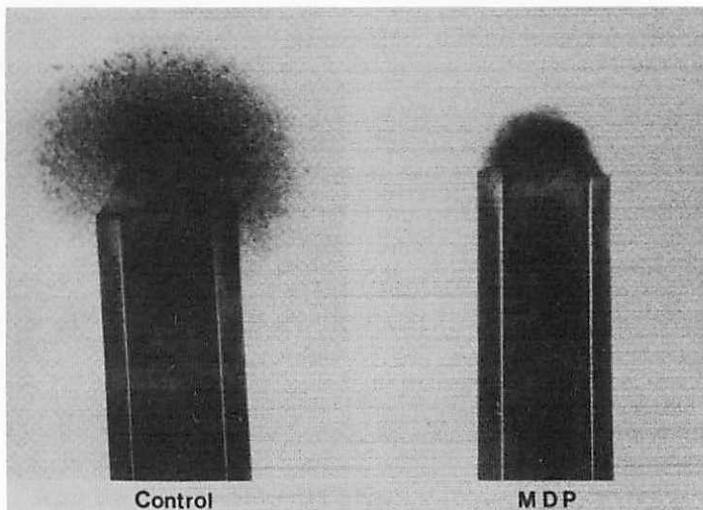


図 8 MDP によるモルモット腹腔浸マクロファージの遊走阻止反応  
10%牛胎仔血清添加 TC199培地に MDP 10  $\mu$ g を添加された場合と添加しなかった場合におけるガラス毛細管からのマクロファージの遊走を調べた。MDP 10  $\mu$ g 添加群ではマクロファージの遊走阻止が観察された。

テスト物質	μg/ml	Migration index (%) <sup>a)</sup>					アジュバンド活性 <sup>b)</sup>
		20	40	60	80	100	
MurNAc-L-Ala-D-isoGln (MDP)	0.1		●●●●				+
	1.0		●●●●				+
MurNAc-L-Ser-D-isoGln	10		●●●●				+
	10		●●●●				+
MurNAc-L-Ala-D-Glu	10		●●				+
MurNAc-L-Ala-L-isoGln	10					●●	-
MurNAc-L-Ala-D-isoAsn	10					●●●●	-
MurNAc-L-Ala-L-Gln	10					●●●●	-
MurNAc-L-Ala-D-Gln	10			●●●●			±
L-Ala-D-isoGln-L-Lys-D-Ala	10					●●	-

図9 MDP および MDP アナログによるモルモット腹腔浸出マクロファージの遊走阻止反応とアジュバンド活性の関連方法は図8に示した。

a) (テスト物質添加群での遊走面積/非添加群での遊走面積) × 100

b) タンパク抗原とともに油中水型乳剤としてモルモットに投与した際の抗体産生増強ならびに遅延型皮膚反応誘導作用を指標とした。

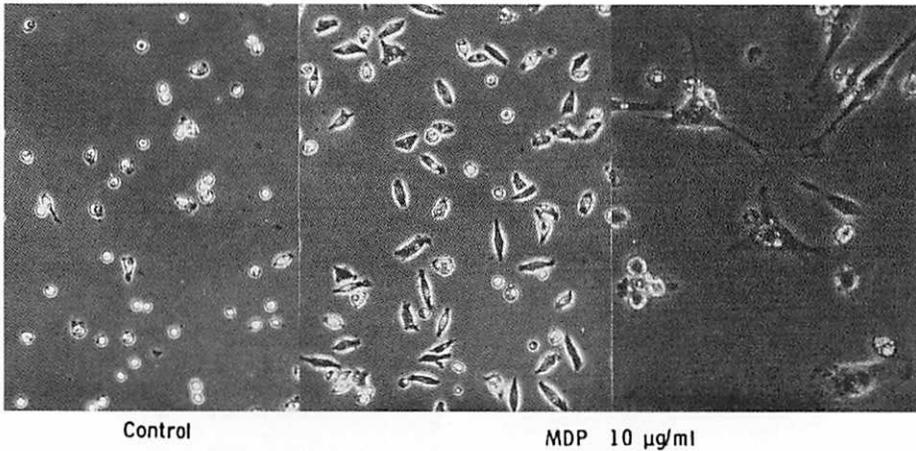


図10 MDPによるモルモット腹腔浸出マクロファージの器壁への付着と伸展増強作用  
マクロファージを10%牛胎仔血清添加TC199培地にMDP10μgを添加し24時間培養後の付着と伸展の増強を示す。  
A; コントロール群 (×75)、B; MDP添加群 (×75)、C; 同前、強拡大 (×400)

ないMDPの開発がなされていたからこそ、このような研究ができたことを強調しておきたい。

前述したように、マクロファージにMDPを作用させた時器壁への付着進展が増し、一見、マクロファージが増殖しているように見えたので、<sup>3</sup>H-チミジンを添加したところ、MDP刺激によってDNA合成が逆に抑制されることを見い出した<sup>46)</sup>。

Ⅶ. MDPによるマクロファージの活性化に伴うDNA合成の抑制

一般に、血中に存在するモノサイト・マクロファ-

ジは最終分化細胞(Terminal cell)であるからマクロファージ増殖因子を添加しないかぎり、in vitroでDNAを合成することはないと考えられていた<sup>47)</sup>。しかし、著者らは流動パラフィンで刺激して得られたモルモット腹腔浸出マクロファージに関する限り、これらの因子を添加することなしに、<sup>3</sup>H-チミジンを10%トリクロル酢酸(TCA)不溶画分に取り込むことを見出した<sup>46)</sup>。もし、マクロファージに取り込まれたチミジンがDNA合成に利用されているなら、これは従来の考えとは異なる事実である。そこで、取り込まれたチミジンの細胞内での局在をSchmidt-Thann-

hauser-Schneider の変法にしたがって検討した。取り込まれた<sup>3</sup>H-チミジンの85%以上がTCA不溶で、加熱過塩素酸(PCA)可溶画分に見出された(表6)。この所見は、取り込まれた<sup>3</sup>H-チミジンがDNA画分に存在していることを示している。さらに、オートラジオグラフィーによる観察の結果も、細胞核が強くラベルされ、<sup>3</sup>H-チミジンは細胞核DNAに取り込まれていることを示した<sup>46)</sup>(図11)。この際、マクロファージの細胞核のラベリングの状態は高率かつ均一であり、DNA複製時のパターンのもそれと一致し、取り込まれたチミジンがDNAの修復ではなく、複製に利用されていることが強く示唆されたので、次に複製であるかどうかを調べた。真核細胞のDNA複製はDNAポリメラーゼ $\alpha$ によって担われている<sup>48, 49)</sup>。そこでDNAポリメラーゼ $\alpha$ の特異的な阻害剤であるアフィディコリンで5分間処理したマクロファージについて調べたところ、<sup>3</sup>H-チミジンのTCA不溶画分への取り込みはアフィディコリンの用量に依存して抑制された<sup>50)</sup>(図12)。またマクロファージに<sup>3</sup>H-チミジンを数秒間取り込ませた後、DNA複製の指標であるOkazakiフラグメントの形成を調べたところ、このフラグメン

表6 モルモットの流動パラフィン刺激腹腔マクロファージの各画分への<sup>3</sup>Hチミジンの取り込み

	<sup>3</sup> Hチミジン取り込み(CPM) 平均値±標準偏差(n=3)
マクロファージ	115,493±11,524
TCA不溶画分	110,591±12,637
TCA可溶画分	3,946±402
加熱PCA可溶画分	102,007±9,461
加熱PCA不溶画分	2,500±493

$1 \times 10^7$ 個のマクロファージをTC 199培地10mlに浮遊させ、5 $\mu$ Ciの<sup>3</sup>Hチミジンを添加後、24時間培養した。マクロファージを回収し、Schmidt-Thannhauser-Schneiderの変法を用いてDNA画分(TCA方法、加熱PCA可溶画分)を得た。

トの形成が認められた<sup>50)</sup>。このようにしてマクロファージに取り込まれた<sup>3</sup>H-チミジンがDNA複製に利用されていることが確認された。

それに反して、MDPによって活性化されたマクロファージでは、生活力(viability)あるいはモノカイン産生能等々が増加しているが、DNAへの<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みは逆に用量依存的に著明に抑制され

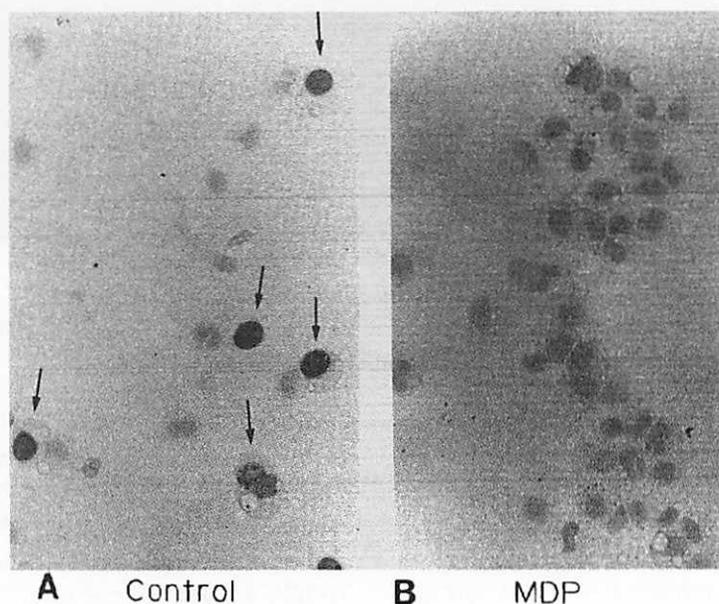


図11 モルモット腹腔マクロファージのオートラジオグラフィー

マクロファージに<sup>3</sup>Hチミジンを加えて24時間培養後、常法に従ってオートラジオグラフィーを行った。

A; MDP非添加対照培養, B; MDP10 $\mu$ g/ml添加培養。

MDP非添加培養群(A)には<sup>3</sup>Hチミジンでラベルされたマクロファージがみられる。矢印はラベルされたマクロファージを示す。一方、MDP添加群(B)にはラベルされたマクロファージはまったくみられない。

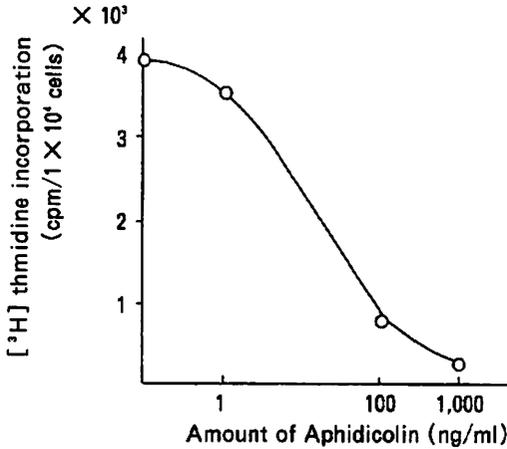


図12 モルモット腹腔浸出マクロファージへの<sup>3</sup>Hチミジン取り込みに対するアフィデコリンの抑制作用  
10%牛胎仔血清添加 TC199 培地でマクロファージに横軸に示す濃度のアフィデコリンを5分間反応させた。<sup>3</sup>Hチミジンを加え、20時間後に10% TCA不溶画分への<sup>3</sup>Hチミジンの取り込みを測定した。データは平均値を示す。(n=3)。

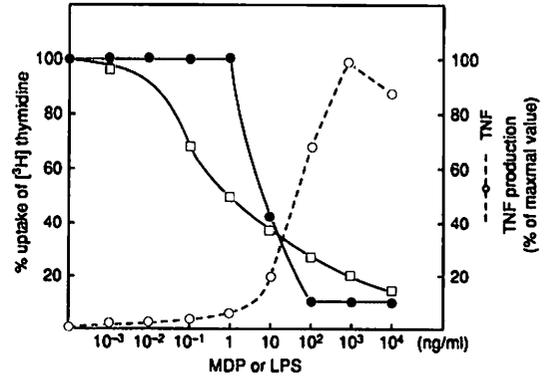


図13 モルモット腹腔浸出マクロファージへの<sup>3</sup>Hチミジン取り込みに対するMDPの抑制作用  
マクロファージを10%牛胎仔血清添加 TC199 培地中でMDP (●)あるいは参考標品として用いた *E. coli* (O127 : B8) LPS-W (□)と24時間反応させた。<sup>3</sup>Hチミジンを加え、さらに24時間培養後、TCA不溶画分への取り込み値を測定した。  
%取り込み = (テスト物質添加群でのcpm/テスト物質非添加対照群でのcpm) × 100  
(…○…)はMDP刺激によるTNF産生を示す。

ることを見出した(図13)。そこで、マクロファージをMDPと一定時間培養後、蔗糖密度勾配遠心法によってDNAポリメラーゼ画分を得、DNAポリメラーゼ $\alpha$ および $\beta$ の動態を調べた。MDPの添加により活性化されたマクロファージではDNA複製に関するDNAポリメラーゼ $\alpha$ 活性が減少していた<sup>50)</sup>(図14)。しかし、DNAの修復に関するDNAポリメラーゼ $\beta$ 活性にはMDP添加の影響は見られなかった(図14)。さらにMDP添加群ではOkazakiフラグメントの生成もまったく認められなかった<sup>50)</sup>。ちなみに、図14にみられるようにMDP添加群ではDNA合成が24時間後にすでに著明に減少しているが、DNAポリメラーゼ $\alpha$ 活性の減少は48時間後に初めて認められた。このような現象は他の細胞でも観察されるが、その理由は不明である<sup>51)</sup>。なお、MDPをDNAポリメラーゼ画分に直接作用させた対照実験では、酵素活性への影響はまったく認められなかった<sup>50)</sup>。以上の結果は、MDP処理によってマクロファージのDNA複製の抑制が起こることを示唆している。

最近、著者らはこの問題をもう少し解明したいと考え、J774-1 (macrophage cell line)を用いて実験を行っている。その結果、<sup>3</sup>Hチミジンの取り込み抑制はThymidine kinaseの特異的な活性低下によるこ

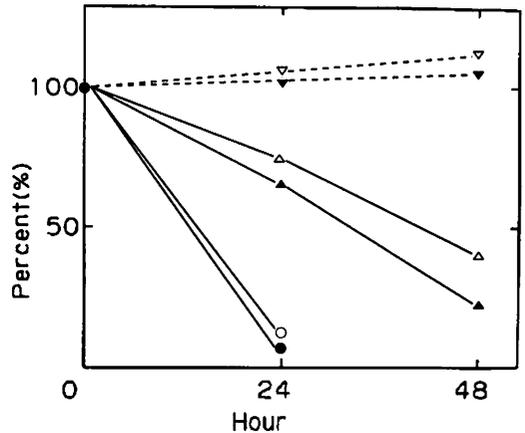


図14 モルモット腹腔浸出マクロファージのDNA合成およびDNAポリメラーゼレベルへのMDP抑制作用の時間的推移  
[*E. coli* (O127 : B8) LPS-Wを参考標品として用いた。] ○および●、MDPあるいはLPS添加した際のDNA合成の変化。△および▲、MDPあるいはLPS添加によるDNAポリメラーゼ $\alpha$ レベルの変化を、▽および▼、同じくDNAポリメラーゼ $\beta$ レベルの変化を示す。MDPおよびLPSの用量は、10 $\mu$ g/ml。縦軸には、テスト物質非添加対照の各時間でのレベルを100とした値が目盛られている。

と (Immunology, in press.)<sup>80)</sup> (図15)、さらに、Thymidine kinase の活性低下はこの酵素の mRNA の発現低下によること、また菌体成分で活性化されたマクロファージは G<sub>1</sub> 期で停止し S 期に移行しなくなる等々を見出した。今後、どのような機序で Thymidine kinase 活性が、特異的に抑制されるのかを明らかにしなければならない。細胞周期に関与している因子 (RB 蛋白、E2F およびサイクリン等) の動態を検討するために秋山教授ら (鹿児島大学医学部腫瘍研究施設) と共同研究を開始したところである。

Ⅷ. MDP によるマクロファージ DNA 合成抑制に関与するシグナル伝達

分子量「500」にも満たない MDP が、マクロファージに対してこれほど激しく作用することから、研究者なら誰しもレセプターの存在を明らかにしたいと考えるのはごく自然のことである。しかしながら、MDP のレセプターに関する報告はあるが、まだ確定されるに至っていない<sup>52,54)</sup>。著者らも MDP のレセプターの有無を解析したいと考え予備実験をおこなった。フコースと特異的に結合するレクチン [*Ulex europaeus* (UAE-1)] を用いた実験により、リンフォカインレセプターと MDP レセプターとは競合しないことを報告している<sup>55)</sup>が、詳細については未だ手をつけていない。

最近、レセプター解析に関する新しい方法がいくつか開発されているが、「費用と成果」を考えるとなかなか手が出せないでいる。(従来行なわれている蛋白質に対するレセプター解析の手法ではうまくいかないように思われる。) それゆえ、著者らはレセプター以後のシグナル伝達について調べた。マクロファージ内の cyclic AMP 濃度の上昇と DNA 合成抑制は密接に関連することがわかった<sup>56)</sup>。MDP および LPS によって cyclic AMP の分解酵素の酵素活性が低下し、その結果、細胞内 cyclic AMP の濃度が上昇し、cyclic AMP 依存性プロテインキナーゼ (A kinase) が活性化されること、他方、MDP によってマクロファージの細胞内カルシウムイオン濃度には変化が生じないこと、また細胞内カルシウム濃度を上昇させるようなイオノマイシン等々を作用させても<sup>3</sup>Hチミジンの取り込みはまったく影響を受けないこともわかった (B. B. A in press)<sup>81)</sup>

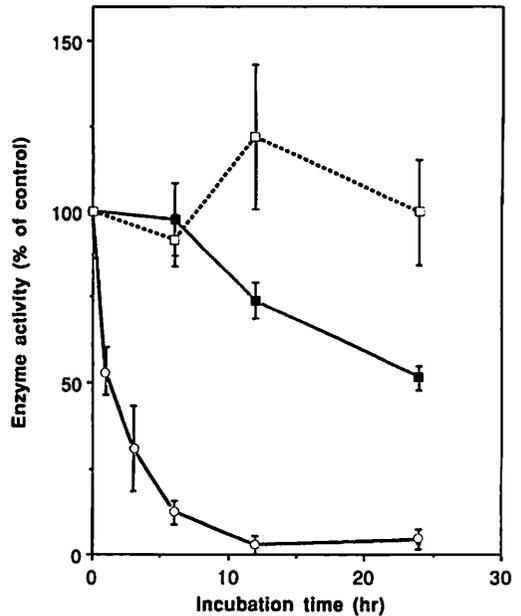


図15 S 期特異的酵素活性におよぼす LPS 効果の経時的変化  
マクロファージに LPS (2 μg/ml) 添加後、一定時間培養し、細胞内の DNA ポリメラーゼ α (…■…), チミジンキナーゼ (—○—) およびチミジン合成酵素 (…□…) の活性を測定した。活性値はコントロールとの比 (%) で示した。

表7 <sup>3</sup>Hチミジン取り込みと細胞内c-AMP濃度におよぼす種々の物質の効果

テスト物質	用量	Hチミジンの取り込み c-AMP濃度	
		(%)	(%)
None	—	100	100
LPS	1 μg/ml	11	208
dibutyl cAMP	100 μM	9	N.D.
dibutyl cGMP	100 μM	105	N.D.
cholera toxin	1 μg/ml	11	297
pertussis toxin	10ng/ml	91	108
theophylline	1 mM	9	234
papaverine	100 μm	13	252
IBMX	100 μm	22	218
isoproterenol	500 μM	21	271
PGE <sub>2</sub>	1 μm	16	274
TPA	100 μM	102	101
ionomycin	10 μM	102	93

a) J774-1細胞 (5 × 10<sup>5</sup> cells/ml) にテスト物質を添加し、20時間培養後、<sup>3</sup>Hチミジン (0.5 μCi) を添加し、30分後 TCA 不溶画分のチミジンを測定した。(コントロール値は92,058 ± 3,851 dpm)。表の数値はコントロール比 (%) で示した。

b) J774-1細胞 (1 × 10<sup>7</sup> cells/ml) にテスト物質を添加し、6時間後の細胞内サイクリック AMP 量を測定した。(コントロール値は12.4 ± 0.8 pmol/10<sup>6</sup> cells)。表の数値はコントロール比 (%) で示した。種々のテスト物質でマクロファージを刺激したが、秒、分単位での細胞内の cAMP の増加がみられなかった

(表7)。MDP や LPS によって活性化されたマクロファージの cyclic AMP 分解酵素活性がどのような機序で低下するのか、また Thymidine kinase 活性の低下に、A kinase がどのように関与しているのか、まだ解明されていない。さらに、表7で示すように細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させ、A kinase を活性化させる物質は DNA 合成を抑制させるが、しかし、モノカイン産生は増強されなかった。MDP および LPS によるマクロファージの活性化および分化には A kinase が関与した情報伝達経路以外のメカニズムが存在するのかもしれない。今後明らかにしなければならないことが山積みされているように思われる。

#### IX. マクロファージ活性化、DNA 合成抑制および類上皮肉芽腫形成の関連性

種々の MDP のアナログや誘導体、細菌細胞壁、ペプチドグリカン、およびペプチドグリカンを酵素で分解して得た産物のマクロファージに対する刺激作用を、グルコサミンの取り込み増強、モノカイン産生増強およびチミジンの取り込み抑制を指標として測定し、その結果を類上皮細胞肉芽腫形成作用、あるいは免疫アジュバント活性とともに表4、5に示した。グルコサミンの取り込み、およびモノカイン産生を増加させるテスト物質はチミジンの取り込みを抑制し、他方、グルコサミンの取り込みおよびモノカイン産生を増加させないテスト物質はチミジンの取り込みにも影響を与えなかった(表4)。同様な活性構造相関は類上皮細胞肉芽腫形成能およびアジュバント活性についても認められた(表4)。

一般に、より分化している細胞の DNA 合成は未分化細胞のそれよりも低い<sup>57)</sup>。単球-マクロファージ系の細胞についても、モノblast→プロモサイト→単球→マクロファージと分化するにしたがって、DNA 合成能は次第に低下することが知られている(図16)<sup>58)</sup>。

MDP により活性化された単球あるいはマクロファージは、活性化の表現として DNA 合成を低下させ、その複製に要するエネルギーを節約して殺菌能、あるいはその他の機能を高め、さらに類上皮細胞への分化に振り向けるのではないだろうか? とすれば、DNA の合成抑制は単球・マクロファージから類上皮細胞へと分化する最初のステップということになる。ここで類上皮細胞肉芽腫が形成されるための要件がどのようなものかをもう一度まとめてみたい。その要件の一つは、マクロファージの活性化であろう。マクロファージ活性化作用を持たない MDP アナログを加えた油中水型乳剤を注射した場合には、マクロファージの単なる集積、あるいは小さな異物肉芽腫が作られるに過ぎないが、マクロファージを活性化する MDP およ

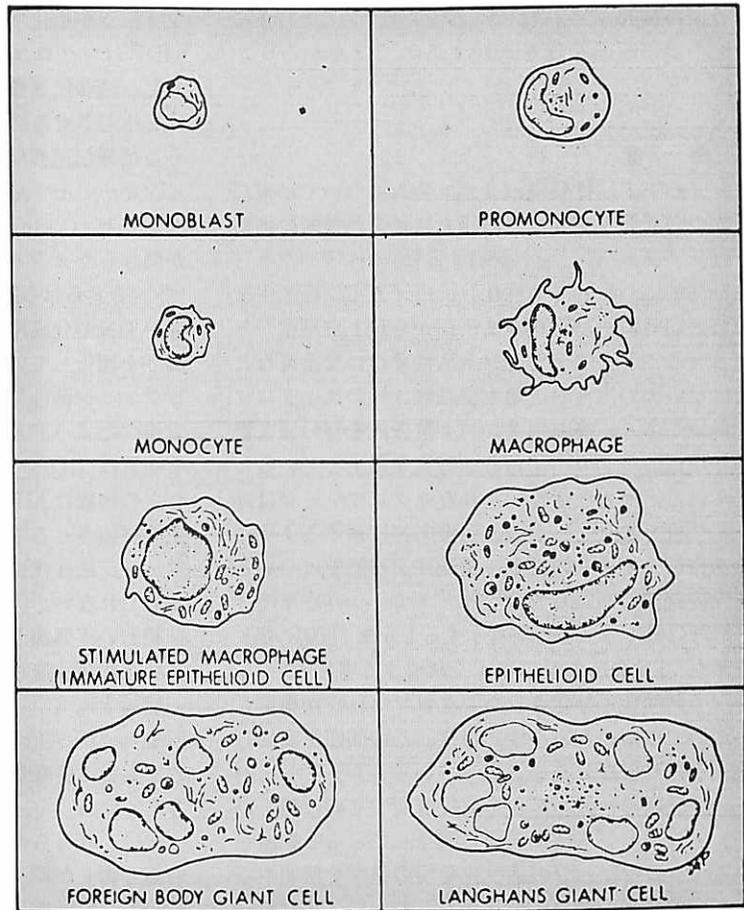


図16 マクロファージ分化に伴う形態変化 Adamsら. Am. J. Pathol. 76: 17-48, 1974を参考にした。Giant cellはいくつかの活性化されたマクロファージが融合した多核細胞である。

びそのアナログの油中水型乳剤の注射で形成される肉芽腫は、質的にも量的にも変化を遂げ、その大きさが飛躍的に増大するとともに類上皮細胞肉芽腫となる(表4)。このように、マクロファージ活性化と類上皮細胞肉芽腫形成との間には密接な関連性がみられる。さらに、類上皮細胞肉芽腫形成因子に要求される条件のもう一つは、それがマクロファージに作用する局所に一定時間とどまり、容易には代謝されにくい性質を持っていることではないかと考えられる。MDP および MDP 誘導体を用いた実験結果もその推論を支持しているように思われる。すなわち、MDP は水溶性の形で注射すると速やかに注射局所から失われるが、油中水型乳剤の形では容易には拡散しないこと、 $\alpha$ -分枝脂肪酸と結合させた 6-O-アシル MDP も油中水型乳剤とした MDP と同様、容易に拡散あるいは代謝されず持続的にマクロファージを刺激することによって、類上皮細胞肉芽腫を形成するのではなからうか(表5)。

## X. 考 察

アジュバント活性発現のメカニズムについては未だ明らかではないが、今までの研究結果を総合的に推察すると、アジュバント活性を有する物質がマクロファージを持続的に刺激して活性化し、モノカインの産生を高めると同時に、マクロファージから類上皮細胞へと分化させることがアジュバント活性発現には重要なことではないのだろうか。類上皮細胞は核のユークロマチン領域が多く、盛んにタンパク質合成を行い、大量かつ多種類のモノカインおよび酵素を産生していると考えられる。他方、活性化されたマクロファージは効率よく抗原を貪食し、かつ、免疫応答に適するように抗原を修飾する。その結果、領域リンパ節をはじめとする免疫臓器において充分なサイトカイン存在下で T リンパ球に効率よく抗原を提示するような「反応の場」、すなわち、「免疫応答を効率よく誘導する場」をアジュバントで活性化・分化されたマクロファージが提供しているのではないだろうか。今後、この問題を実証していかなければならないと思っている。今、アジュバント活性発現のメカニズムを直接解明するのは難しいので、アジュバント活性発現に関与していると推測しているマクロファージの活性化発現の機序を解明することが、本研究を進める早道かもしれない。それ故、MDP によるマクロファージ活性化に関して解明を要する問題点について述べておきたい。MDP によるマクロファージの活性化は厳しい化学構造依存性を示す。

この事実は、マクロファージがムラミルペプチドの構造を何らかの機序によって「認識」していることを推測させる。分子量「500」にも満たない MDP がこれほど激しい反応を示すことからレセプターの存在を推測したい。「結合なきものに作用なし」と考えている。しかし、現在までのところ、マクロファージがどのようにして MDP 構造を特異的に認識するかについての確定した見解はない。IV で述べたようにレセプターに関する報告<sup>53,54)</sup>はあるが、その多くが「マウスマクロファージ」を用いて研究が行われている点に問題があるように思われる。著者らは MDP によるマクロファージ活性化には動物種差があり、マウスマクロファージは MDP によって活性化されないことを報告している<sup>53,60)</sup>。著者らは、モルモット腹腔浸出マクロファージと MDP とのごく短時間の接触によって、マクロファージが生化学的、形態学的変化を生じる事実から、MDP はマクロファージの細胞膜(レセプター)を刺激し、情報伝達機構を活性化し、種々の代謝活性に変化を生じさせるのではないかと推測している。このような情報伝達機構として、cyclic AMP 依存性プロテインキナーゼ(A kinase)と  $Ca^{++}$  依存性プロテインキナーゼ(C kinase)をはじめとする種々のキナーゼが関与したタンパク質リン酸化反応が知られている<sup>61,62)</sup>。著者らは MDP によるマクロファージ活性化に伴い DNA 合成抑制が発現される過程で A kinase の関与を報告している<sup>53,61)</sup>が、これは MDP によるマクロファージ活性化全体に当てはまるものではない。III で述べたように細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させる物質は MDP や LPS 以外にも知られているが、それらの物質は MDP や LPS のようにモノカインの産生を増強させることはできなかった。それ故、マクロファージ活性化には他の情報伝達系が関与しているのかもしれない。(マクロファージ活性化を DNA 合成抑制という側面からみれば、A kinase が関与している可能性が示唆されたということにとどめておきたい。)一般論として、A kinase の活性増強と Thymidine kinase の活性低下がどのような機序で関連しているのか大いに興味があるところであり解析を進めたいと考えている。

次に、著者らの研究によって「分枝脂肪酸と MDP の結合物」が類上皮細胞肉芽腫を形成し、この類上皮細胞肉芽腫形成には、必ずしもリンパ球の関与を必要としないことを示した。このことはミコール酸と MDP 複合体が結核症における類上皮細胞肉芽腫形成に関与する因子であることを示唆していると考えられ

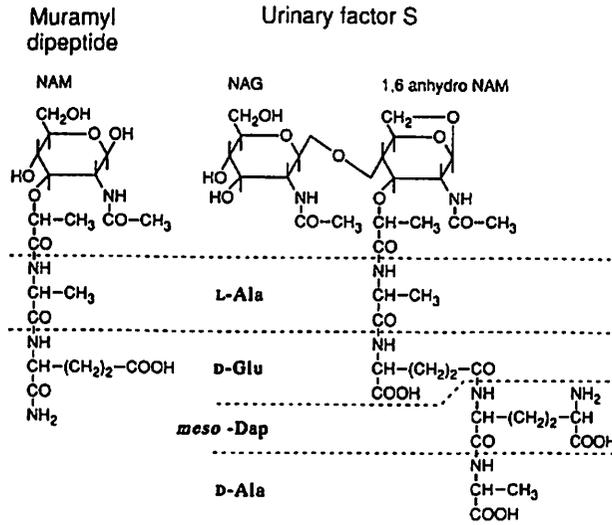


図17 ムラミルジペプチドと Urinary factor S の化学構造

る。すなわち、著者らの分枝脂肪酸-MDP 結合物を結節惹起構造とする報告は、結核結節形成因子に関して過去100年間対立した「化学物質説」と「免疫反応説」に一定の結論を出したといえるのではないだろうか。今後の課題は、類上皮細胞肉芽腫形成機序のより詳細な解明にある。マクロファージを MDP で刺激すると、TNF (パイロジェン)、マクロファージ成長因子、インターロイキン1、インターロイキン6、インターロイキン8、線維芽細胞増殖因子、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、コラゲナーゼ、プラスミノゲン活性化因子等々が放出されることが報告されている<sup>66-68)</sup>。これらの因子やその他の未知の因子、さらには細胞間の相互作用等が類上皮細胞肉芽腫の形成に関与していると考えられる。今後、明らかにしなければならないことが山積みされているように思われる。

モルモットおよびモルモットマクロファージを研究に用いたことは大変幸運だったと回想しているが、モルモットはマウスのように近交系が多種類存在しないので細胞マーカーの解析が進んでいないことがネックとなって、Tリンパ球とマクロファージの相互作用を詳細に研究できない。マウスおよびヒトの場合、種々の細胞マーカーの解析が進んでいると同時に、末梢血や臓器(組織)からマクロファージ、Tリンパ球およ

びBリンパ球等を得、長期間の in vitro 培養が可能であり、また多数 cell line も存在している。他方、モルモットではこのような長期間の primary culture が不可能であり、また cell line も皆無である。それ故、アジュバント活性発現メカニズムに関する研究を in vitro でこれ以上進められないことは残念である。

鹿児島に赴任してからは MDP および LPS が示す免疫薬理学的副作用に関する研究をしている。そのことを述べたいが、まだ十分にそのメカニズムが解明されていないので、後日このような機会があれば、その時に述べさせていただきたい。最後に MDP にめぐり会えたことは大変幸運であったと感じており、アジュバント物質の開発に心血を注がれた先輩各位に心から感謝いたします。

#### XI. おわりに

著者の研究についてはすべて述べたが、最後に、日本での研究の立ち遅れが痛感される MDP 類縁構造物質が示す脳神経系に対する薬理学的研究について述べておきたい。

1982年、Krueger らはヒト尿中に微量含有されている睡眠物質を精製し、その物質が図17のような化学組成 (N-アセチルグルコサミン-1, 6-アンヒドロ-N-

注3) 本物質の分離精製がいかに大変であるかを述べておきたい。1971年 Pappenheimer らは25匹のヤギから6 l の脳脊髄液を得て精製したが、分子量が1000以下のグリコペプチドであることを知りえたのみであった。また、15,000羽のウサギの脳から調製しようと試みたが精製にいたらなかった。1980年 Krueger らは「5トン」の人尿より精製し、30 μg の本物質を得ることに成功した。

アセチルムラミル-L-アラニル-D-グルタミンル-meso-ジアミノピメリル-D-アラニン) であると報告し、Urinary factor S と名付けた<sup>69)</sup>。

本物質は注3で述べるように生体内にはごく微量しか存在しないが、驚いたことに細菌細胞壁ペプチドグリカンに特徴的な成分であるムラミン酸、ジアミノピメリン酸およびD体のアミノ酸を含んでいた<sup>70)</sup>。本物質は睡眠を抑制されたヤギ、ヒツジ、ウサギ等の脳や脳脊髄液 (cerebrospinal fluid) 中に認められる睡眠物質が矢状静脈洞 (Sagittal sinus) を介して血中に入った後、尿中に排泄されるものと考えられる。一般に高等動物のタンパク質はL体のアミノ酸によって構成されているが本物質はD体のアミノ酸2個を含有している。本物質が生体内で合成されているのか、あるいは細菌細胞壁ペプチドグリカンが再利用されているのかは不明であるが、高等動物の中枢神経系で重要な役割を果たしている化学物質が、ヒトとは所属する生物界をまったく異にしている原核生物である細菌のペプチドグリカンと化学組成を共有していることを示唆する興味深い事実である。すぐに合成ムラミルペプチドを用いて睡眠作用が調べられた。ウサギ脳室内注射で Urinary factor S (5mg/kg) よりも大量のムラミルペプチド (75mg/kg) の投与量を必要としたが、やはり徐波睡眠作用を示した<sup>71,72)</sup>。以上述べた事実を踏まえて Pappenheimer は、哺乳動物自身が検出限界以下のきわめて微量のムラミン酸を含むペプチドを合成できないならば、Urinary factor S は腸管から吸収された細菌産物に由来することになる。それゆえ、この睡眠物質は必須アミノ酸あるいはビタミンと同様な物質と考えることを提言している<sup>73)</sup>。また、ムラミルペプチド研究の先駆者である Lederer も同様な提言をしている。彼はムラミルペプチドを食物あるいは腸内細菌叢に由来する微量物質であり、健康保持 (免疫機能および睡眠) に必須な物質として「ビタミン」のカテゴリーに加えることを提言している<sup>74)</sup>。ムラミルペプチド=ビタミン説についてある程度理解していただいたと思う。他方、MDP がセロトニンレセプターに結合するという報告<sup>75)</sup>もあり、ムラミルペプチドの薬理作用 (血圧下降、体温上昇、睡眠等) を研究している Mašek らはムラミルペプチドのこれらの作用はムラミルペプチドが serotonergic partial agonist として働くという視点から説明できるのではないかと提言している<sup>74,76)</sup>。

筆者らは非力のためにこの方面の研究に自らが取り組む充分な知識、経験を持ち合わせないことを残念に

思うが、将来展開が期待されるこの領域の研究にとりかかる方が現われることを祈りつつ筆を置く。

## 文 献

- 1) Lewis, P. A. & Loomis, D.: The formation of anti-sheep hemolytic amboceptor in the normal and tuberculous guinea pig. *J. Exp. Med.* 40, 503-515, 1924
- 2) Freund, J.: The mode of action of immunologic adjuvant. *Adv. Tuberc. Res.* 7, 130-148, 1956
- 3) Goren, M. B. & Brennan, P. J.: Mycobacterial lipids: Chemistry and biologic activities., In: *Tuberculosis*, G. P. Youmans, Ed., 63-193, W. B. & Saunders Co., Philadelphia, 1979.
- 4) Raffel, S., Arnaud, L. E., Dukes, C. D. & Huang, J. S.: The role of the "wax" of the tubercle bacillus in establishing delayed hypersensitivity. II. Hypersensitivity to a protein antigen, egg albumin. *J. Exp. Med.* 90, 53-72, 1949
- 5) Tanaka, A. & Kitagawa, M.: Fractionation and characterization of wax D, a macromolecular peptidoglycolipid of *M. Tuberculosis*, I. Biochemical investigations of human strain H<sub>37</sub>Ra. *Biochem. Biophys. Acta.* 98, 182-193, 1965
- 6) Jolles, P., Samour, D. & Lederer, E.: Analytical studies on wax D, a macromolecular peptidoglycolipid fraction from human strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Arch. Biochem. Biophys.* 1 (suppl.), 283-289, 1962
- 7) Azuma, I., Ribi, E. E., Meyer, T. J. & Zbar, B.: Biologically active components from mycobacterial cell walls. I. Isolation and composition of cell wall skeleton and component P<sub>3</sub>. *J. Natl. Cancer Inst.* 52, 95-101, 1974
- 8) Kotani, S., Kitaura, T., Hirano, T. & Tanaka, A.: Isolation and chemical composition of the cell walls of BCG. *Biken. J.* 2, 129-141, 1959
- 9) White, R. G., Bernstock, L., Johns R. G. S. & Lederer, E.: The influence of components of *M. tuberculosis* and other Mycobacteria upon antibody production to ovalbumin. *Immunology* 1, 54-66, 1958

- 10) Adam, A., Ciorbaru, R., Petit, J-F. & Lederer, E.: Isolation and properties of macromolecular, water-soluble, immunoadjuvant fraction from the cell wall of *Mycobacterium smegmatis*. Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A) 69, 851-854, 1972
- 11) 小谷尚三: 細菌細胞壁ペプチドグリカンおよびその構築単位の生物的活性特に免疫強化作用. 生化学48, 1081-1107, 1976
- 12) Adam, A., Ciorbaru, R., Ellouz, F., Petit, J. F. & Lederer, E.: Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 56, 561-567, 1974
- 13) Ellong, F., Adam, A., Ciorbaru, R. & Lederer, E.: Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives. Biochem. Biophys. Res. Commun. 59, 1317-1325, 1974
- 14) Kotani, S., Watanabe, Y., Shimono, T., Kinoshita, F., Narita, T., Kato, K., Stewart-Tull, D. E. S., Morisaki, I., Yokogawa, K. & Kawata, S.: Immunoadjuvant activities of Peptidoglycan subunits from the cell walls of *Staphylococcus aureus* and *Lactobacillus plantarum*. Biken. J. 18, 93-103, 1975
- 15) Kotani, S., Watanabe, Y., Kinoshita, F., Shimono, T., Morisaki, I., Shiba, T., Kusumoto, S., Tarumi, Y. & Ikenaka, K.: Immunoadjuvant activities of synthetic N-acetylmuramyl peptides or-amino acids. Biken. J. 18, 105-111, 1975
- 16) 岩井和郎: 類上皮細胞肉芽腫の形成をめぐって—他の肉芽腫性疾患との関連の下に—. 結核 51, 293-301, 1976
- 17) Adams, D. O.: The guranulomatous inflammatory response. Ann. J. Pathol. 84, 164-192, 1976
- 18) Epstein, W.L.: Granulomatous hypersensitivity. Prog. Allergy 11, 36-89, 1976.
- 19) Boros, D. L.: Gralulomatous inflammation. Prog. Allergy 24, 183-267, 1978
- 20) Auclair, J.: La sclerose pulmonaire d'origine tuberculeuse. Arch. de Med. Exper. 12, 189-202, 1900
- 21) Sabin, F. R.: Cellular reactions to fractions insolated from tubercle bacilli. Phys. Rev. 12, 141-165, 1932
- 22) Takada, H. & Kotani, S.: Immunology of the bacterial cell envelope., 119-152, John Wiley and Sons Ltd., Chichester, 1985
- 23) Emori, K. & Tanaka, A.: In : Granuloma formation by a synthetic bacterial cell wall fragment. Infect. Immun., 19, 613-620, 1978
- 24) Tanaka, A. & Emori, K.: Epithelioid granuloma formation by a synthetic bacterial cell wall component. Muramyl dipeptide (MDP). Am. J. Pathol. 98, 733-748, 1980
- 25) Emori, K., Nagao, S., Shigematsu, N., Kotani, S., Tsujimoto, M., Shiba, T., Kusumoto, S. & Tanaka, A.: Granuloma formation by muramyl dipeptide associated with branched fatty acids, a structure probably essential for tubercle formation by *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun. 49, 244-249, 1985
- 26) 辻本雅哉: 6-O-アシルムラミルジペプチドの細胞性及び体液性免疫強化作用を実用することを目的とした基礎的研究. 大阪大学歯学雑誌 26, 63-83, 1981
- 27) Tsujimoto, M., Kotani, S., Shiba, T. & Kusumoto, S.: Adjuvant activity of 6-O-acylmuramyl dipeptides to enhance primary cellular and humoral immune responses in guinea pigs.: Dose-response and local reactions observed with selected compounds. Infect. Immun. 53, 517-521, 1986
- 28) Kotani, S., Tsujimoto, M., Koga, T., Nagao, S., Tanaka, A. & Kawata, S.: Chemical structure and biological activity relationship of bacterial cell walls and muramyl peptides. Federation Proceedings 45, 2534-2540, 1986
- 29) Audibert, F., Heymer, B., Gros, C., Schleifer, K.H., Seidl, P.H. & Chedid, L.: Absence of binding of MDP, a synthetic immunoadjuvant, to anti-peptidoglycan antibodies. J. Immunol. 121, 1219-1222, 1978
- 30) Nagao, S., Ota, F., Emori, K., Inoue, K. & Tanaka, T.: Epithelioid granuloma induced by muramyl dipeptide in immunologically deficient rats. Infect. Immun. 34, 993-999, 1981

- 31) Tanaka, A., Emori, K., Nagao, S., Kushima, K., Kohashi, O., Saitoh, M. & Kataoka, T.: Epithelioid granuloma formation requiring no T-cell function. *Am. J. Pathol.* 166, 165-170, 1982
- 32) Youmans, G.P.: In : *Tuberculosis.*, G.P. Youmans, Ed., 277-284, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1979
- 33) Mackaness, G. B.: The influence for immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity in vivo. *J. Exp. Med.* 129, 973-992, 1969
- 34) North, R. J.: The concept of the activated macrophage. *J. Immun.* 121, 806-809, 1978.
- 35) Karnovsky, M. L. & Lazdins, J. K.: Biochemical criteria for activated macrophages. *J. Immun.* 121, 809-813, 1978
- 36) Cohn, Z. A.: The activation of mononuclear phagocytes: Fact, Fancy and Future. *J. Immun.* 121, 813-816, 1978
- 37) Yamamoto, Y., Nagao, S., Tanaka, A., Koga, T. & Onoue, K.: Inhibition of macrophage migration by synthetic muramyl dipeptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80, 923-928, 1978
- 38) Nagao, S., Tanaka, A., Yamamoto, Y., Koga, T., Onoue, K., Shiba, T., Kusumoto, K. & Kotani, S.: Inhibition of macrophage migration by muramyl peptides. *Infect. Immun.* 24, 308-312, 1979
- 39) Tanaka, A., Nagao, S., Imai, K. & Mori, R.: Macrophage activation by muramyl dipeptide as measured by macrophage spreading and attachment. *Microbiol. Immunol.* 24, 547-557, 1980
- 40) Nagao, S., Miki, T. & Tanaka, A.: Macrophage activation by muramyl dipeptide (MDP) without lymphocyte participation. *Microbiol. Immunol.* 25, 41-50, 1981
- 41) Imai, K., Tomioka, M., Nagao, S., Kushima, K. & Tanaka, A.: Biochemical evidence for activation of guinea pig macrophages by muramyl dipeptide. *Biomedical Research* 1, 300-307, 1980.
- 42) Kaku, M., Yagawa, K., Nagao, S. & Tanaka, A.: Enhanced superoxide anion release from phagocytes by muramyl dipeptide or lipopolysaccharide. *Infect. Immun.* 39, 559-564, 1983
- 43) Adam, A., Souvannavong, v. and Lederer, E.: Non specific MIF-like activity induced by the synthetic immunoadjuvant : N-acetyl muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 85, 684-690, 1978.
- 44) Leclerc, C. and Chedid, L. : Macrophage activation by synthetic muramyl peptides., In : *Lymphokines vol 7.* E. Pick, Ed., 1-21, Academic Press. Inc. 1982.
- 45) Wahl, S. M., Wahl, L. M., McCarthy, J. B., Chedid, L., and Mergenhagen, S. E. : Macrophage activation by mycobacterial water soluble components and synthetic muramyl peptide. *J. Immun.* 122, 2226-2231, 1979.
- 46) Nagao, S. & Tanaka, A.: Inhibition of macrophage DNA synthesis by immunomodulators. I. Suppression of <sup>3</sup>H thymidine incorporation into macrophages by MDP and LPS. *Microbiol. Immunol.* 27, 377-387, 1983.
- 47) Goud, Th. J. L. M.: In : *Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology.*, 189-203, Blackwell scientific publications, Oxford, 1975.
- 48) Ikegami, S., Taguchi, T., Ohashi, M., Oguro, M., Nagano, N. & Mano, Y.: Aphidicolin prevents mitotic cell division by interfering with the activity of DNA polymerase- $\alpha$ . *Nature* 275, 458-460, 1978
- 49) 杉影昭夫、田部一史、吉田松年 : DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 。蛋白質、核酸、酵素 28, 242-255, 1983
- 50) Haraguchi, T., Nagao, S., Tanaka, A. & Nagano, H.: Preferential loss of DNA polymerase a following suppression of replicative DNA synthesis of guinea pig macrophages by the immunostimulants muramyl dipeptide or lipopolysaccharide. *J. Leukocyte Biology* 41, 170-176, 1987
- 51) Bhattacharya, P. & Basu, S.: DNA polymerase activities in differentiating mouse neuroblastoma N-18 cells. *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. U. S. A. 75, 1289-1293, 1978
- 52) Tenu, J.-P., Roche, A.-C., Yapo, A., Kieda, C., Monsigny, M., and Petit, J.-F.: Absence of cell surface receptors for muramylpeptides in mouse peritoneal macrophages. *Biol. Cell.* 44, 157-164, 1982.
- 53) Silverman, D. H. S., Krueger, J. M. and Karnovsky, M. L.: Specific binding sites for muramyl peptides on murine macrophages. *J. Immunol.* 136, 2195-2201, 1986.
- 54) Dziarski, R. : Demonstration of Peptidoglycan-binding sites on lymphocytes and macrophages by photoaffinity cross-linking. *J. Biol. Chem.* 266, 4713-4718, 1991.
- 55) Homma, Y., Onozaki, K., Hashimoto, T., Miura, S. Nagao, S. and Tanaka, A.: Different Effect of (L)-fucose binding lectin on macrophage migration inhibition caused by guinea pig migration inhibitory factor and synthetic muramyl dipeptide. *Int. Archs Allergy appl. Immunol.*, 65, 27-33, 1981.
- 56) Nagao, S. Ikegami, S. and Tanaka, A.: Inhibition of macrophage DNA synthesis by immunomodulators II. Characterization of the Suppression by muramylpeptide or lipopolysaccharide of <sup>3</sup>H-thymidine incorporation into macrophages. *Cell. Immunol.* 89, 427-438, 1984.
- 57) Claycomb, W. C.: Biochemical aspects of cardiac muscle differentiation. *J. Biol. Chem.* 250, 3229-3235, 1975
- 58) Cline, M. J. & Sumnes, M. A.: Bone marrow macrophage precursors. I. Some functional characteristics of the early cell of the marrow macrophage series. *Blood* 40, 62-76, 1972
- 59) Nagao, S., Akagawa, K. S., Yamada, K., Yagawa, K., Tokunaga, T. and Kotani, S.: Lack of response murine peritoneal macrophages to *in vitro* activation by muramylpeptide (MDP) I. Macrophage activation by MDP is species dependent. *Microbiol. Immunol.* 34, 323-335., 1990.
- 60) Nagao, S., Akagawa, K. S., Okada, F., Harada, Y., Yagawa, K. and Tanigawa, Y.: Species dependency of *in vitro* macrophage activation by Bacterial peptidoglycans. *Microbiol. Immunol.* 36, 1155-1171, 1992.
- 61) 塩田 誠、梶川慈雄、西山 馨、西塚三美: 受容機構におけるリン脂質代謝と蛋白質リン酸化反応. *生体の科学* 33, 258-263, 1982
- 62) 四宮博人: 細菌内毒素 LPS によるマクロファージ活性化に関する研究: 特に細胞内タンパク質リン酸化反応について. *日本細菌学雑誌* 48, 373-388, 1993.
- 63) 宇井理生、多田周右: Ⅲ. 細菌外毒素による細胞内シグナル制御. 第3章 微生物産物による細胞内シグナル制御に関する研究の新しい展開 (医学微生物学の新しい展開) 加藤延夫編. 187-197、菜根出版、東京、1993.
- 64) 中野昌康、斎藤慎二、弥益博美、松浦基博、中野康伸、四宮博人: Ⅲ 細菌内毒素によるマクロファージ内シグナル伝達とその制御. 第3章 微生物産物による細胞内シグナル制御に関する研究の新しい展開 (医学微生物学の新しい展開) 加藤延夫編. 187-197、菜根出版、東京、1993.
- 65) 池沢宏郎、中島泉、山口良: V. GPI アンカー蛋白質と細菌の PI-PLC. 第3章微生物産物による細胞内シグナル制御に関する研究の新しい展開 (医学微生物学の新しい展開) 加藤延夫編. 187-197、菜根出版、東京、1993.
- 66) Takada, H and Kotani, S.: Muramyl dipeptide and derivatives. In: *The theory and practical application of Adjuvants.* Ed D. E. S Stewart-Tull. p 171-202. John Wiley and Sons Ltd. 1994.
- 67) Chedid, L., Audibert, F. & Tohnson, A. G.: Biological activities of muramyl dipeptide, a synthetic glycopeptide analogous to bacterial immunoregulating agents. *Prog. Allergy* 25, 63-105, 1978
- 68) 小谷尚三、高田春比古: 細菌細胞壁ならびに関連する合成標品 (ムラミルペプチド) の免疫薬理作用. *薬学雑誌* 103, 1-27, 1983
- 69) Kruger, J. M., Pappenheimer, J. R. and Karnovsky, M. L.: The composition of sleep-promoting factor isolated from human urine. *J. Biol. Chem.* 257 : 1664-1669, 1982.
- 70) Martin, S. A., Karnovsky, M. L, Krueger, J. M. Pappenheimer, J. R. and Biemann, K.: Peptidoglycans as promoters of slow-wave

- sleep. *J. Biol. Chem.* 259 : 12652-12658. 1984
- 71) Krueger, J. M., Pappenheimer, J. R. and Karnovsky, M. L.: Sleep-promoting effects of muramyl peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79. 6102-6106. 1982.
- 72) Johannsen, L., Kovalzon, V., and Krueger, J. M.: Somnogenic activity of muramyl peptide-derived immune adjuvants. *Int. J. Immunopharmac.* 16. 109-116. 1994.
- 73) Silverman, D. H. S, Wu, H and Karnovsky, M. L.: Muramylpeptide and serotonin interact at specific binding site on macrophages and enhance superoxide release. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 131. 1160-1167. 1985.
- 74) Polanski, M and Karnovsky, M. L.: Serotonergic aspects of the response of human platelets to immune-adjuvant muramyl dipeptide. *J. Neuroimmun.* 37. 149-160. 1992.
- 75) Mašek, K., Kadlecova, O and Petrovicky, P. The involvement of brain structures in the adjuvant effect of muramyl dipeptide.: *Brain research bulletin.* 15. 443-446. 1985.
- 76) Mašek, K : Overview on neuroimmunomodulation and possible role for serotonergic system. In.; *Advances in immunopharmacology.* 4. J. W. Hadden et al. Eds. 41-45. Pergamon press. 1988.
- 77) Pappenheimer, J. R.: Induction of sleep by muramylpeptides (Bayliss-staring memorial lecture 1982) *J. Physiol.* 336 : 1-11. 1983
- 78) Adam, A. and Lederer, E.: Muramyl peptides: Immunomodulators, Sleep factors, and vitamins. *Medicinal. Reserch. Reviews,* 4, 111-152. 1984.
- 79) 小谷尚三VI. 細菌細胞表層成分ならびにその合成対応物の生物学的活性 (細菌学はここまで進んだ) 蜂須賀養悦監修. 130-149. 菜根出版, 東京, 1986.
- 80) Harada, Y., Nagao, S., Nakamura, M., Okada, F. and Tanigawa, Y: Effect of lipopolysaccharide on thymidine salvage as related to macrophage activation. *Immunology.* 84. 1995 (in press)
- 81) Okada, F., Nagao, S., Harada, Y., Xavier, R. M., Nakamura, M., Ishida, T. and Tanigawa, Y.: The role of cAMP in the lipopolysaccharide-induced suppression of thymidine kinase activity in macrophage. *B.B.A.* 1995 (in press)

## 鹿児島大学歯学部公開講座 報告および記録

第15回鹿児島大学歯学部公開講座（平成6年度）

歯科保健と介護に関する最近の話題

鹿児島大学歯学部第四講義室 平成6年11月19日（土）

1. 開会式

「歯科保健と介護に関する最近の話題」

2. 食事と歯科保健 伊藤 学而（歯科矯正学教授）

3. 高齢者の口腔保健 田中千穂子（歯学部衛生士）

休憩（10分）

4. 障害児（者）の歯科的介護 森主 宜延（小児歯科学助教授）

5. 最近話題のウイルス感染症と歯科外来における感染予防対策  
杉原 一正（第一口腔外科学助教授）

6. 総合討議 司会 伊藤 学而（歯科矯正学教授）

7. 閉会式

### 公開講座を終えて

世話人 森主 宜延

衛生士学校学生を対象とした公開講座は、今回が最初であるとのことで、そのテーマも、医療に従事するにあたって基本的な姿勢として大切な“歯科保健における介護のあり方”を問う4演題に決定し行われた。講座の内容については、ご協力いただいた講師の方々の得意な内容を集い、食事と歯科保健、高齢者ならびに障害者をとおしての歯科保健、そして最近よく話題にのぼるウイルス感染症とその対策の4演題である。

対象が衛生士学校1年生とのことで、基本的姿勢ならびに知識、さらにこれから医療に携わるにあたって、興味ならびに意欲を引き出すことが中心であったが、定員一杯の会場では、なごやかな中にも緊張に満ちた雰囲気包まれ滞りなく進めることができた。

最後に行われた総合討議においても、思いがけず、活発な討議が行われ、講師ならびに聴衆の方たち共に満足感を十分感じつつ幕を閉じた。

大学がこのような形で、コメディカルな立場で医療に参加しようとされる方々に、情報を直接つたえる事のみならず、触れ合う機会を持つことの大切さをあらためて感じる次第であった。

最後に、関係各位のご協力を深く感謝致します。

## 第16回鹿児島大学歯学部公開講座(平成6年度)

最近の歯科医学—基礎と臨床における最近の進歩—

始良郡歯科医師会館・口腔保健センター 平成6年11月26日(土)~27日(日)

- 第1日目
1. 開会式  
「臨床における最近のトピックス」
  2. 歯科における口蓋裂治療 三村 保(口腔外科学教授)
  3. 歯周外科治療 北野 元生(口腔病理学教授)  
末田 武(歯科保存学教授)
  4. スルフォン義歯の問題とその対策 井上勝一郎(歯科理工学教授)  
長岡 英一(歯科補綴学教授)
  5. 総合討論(質疑応答)
- 第2日目
1. 口腔領域の痛覚発現のメカニズム 笠原 泰夫(口腔生理学教授)
  2. 口腔領域の疼痛の鑑別と適切な投薬 西川 殷維(歯科薬理学教授)  
水枝谷 渉(歯科麻酔学教授)
  3. 歯周治療のメンテナンス及びそれに伴う知覚過敏処置  
川越 昌宜(歯科保存学教授)
  4. 総合討論
  5. 閉会式



## 公開講座を終えて

世話人 井上 勝一郎

平成6年度鹿児島大学歯学部公開講座を上記の内容・日程で無事、盛会裏に終了することができた。これも偏に講師諸先生方を始め、始良郡歯科医師会会長、副会長、学術担当理事の諸先生方のご協力の賜と深く感謝する次第である。

第16回公開講座は、地元で開催するというのもあって、これまでとは少しスタイルを変更して行った。

- ① 講師一人の講演時間を30分としたこと
- ② 第1日目と第2日目の最後にそれぞれ総合討論の場を設けたこと
- ③ 最近の診療において問題となっている点を、始良郡歯科医師会の方で調べていただき、その上で講師編成を行ったこと

である。講師の先生方には、時間を短縮したことでかなり無理をお願いしたが、受講される先生方からは逆に好評をいただき、今回の新しい試みに意を強くした次第である。

当初予定した受講者数よりも増え、当日の申込者を含めて53名の受講者があり、2日間にわたり講演と活発な質疑応答が展開された。

## 鹿児島大学歯学部発表論文 (1993 年 SCI リスト雑誌分)

1. Gomi, K., de Bruijin, J. D., Ogura, M. & Davis, J. E.\*: The effect of substratum roughness on osteoclast-like cells in vitro. *Cell. Mater.*, 3, 115-128, 1993.
2. Hanada, N.\*, Isobe, Y., Aizawa, Y., Katayama T, Sato, S. & Inoue M.: Nucleotide sequence analysis of the *gtfT* gene from *Streptococcus sobrinus* OMZ176. *Infect. Immun.*, 61, 2096-2103, 1993.
3. Irifune, M., Nomoto, M. & Fukuda, T.\*: Effects of talipexole on motor behavior in normal and MPTP-treated common marmosets. *Eur. J. Pharmacol.*, 238, 235-240, 1993.
4. Kitada, K., Yakushiji, T. & Inoue M.\*: Immunochemical characterization of the carbohydrate antigens of serotype c/Lancefield group C "*Streptococcus milleri*". *Oral Microbiol. Immunol.*, 8, 161-166, 1993.
5. Kubo, K., Kakimoto, T., Kanda, C., Tsukasa, N., Uehara, M., Izumi, Y., Kamada, T., Kaneko, N. & Sueda, T.\*: Bioactive glass promoted formation of nodules in periodontal-ligament fibroblasts in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.*, 27, 1175-1180, 1993.
6. Miller, E. J.\*, Kurdowska, A., Nagao, S., Carr, F. K., Hayashi, S., Atkinson, M. A. L. & Cohen, A. B.: A synthetic peptide which specifically inhibits heat-treated interleukin-8 binding and chemotaxis for neutrophils. *Agents Actions*, 40, 201-208, 1993.
7. Monk, B. C.\*, Niimi, M. & Shepherd, M. G.: The *Candida albicans* plasma and H<sup>+</sup>-ATPase during yeast growth and germ tube formation. *J. Bacteriol.*, 175, 5566- 5574, 1993.
8. Monodane, T.\* & Kusamichi, M.: Water molecules bound to fibrils by hydrogen bonds play an important role on the surface fibrillar structure of *Candida albicans* cells. *Cell. Mol. Biol.*, 39, 377-381, 1993.
9. Ogawa, A.\*, Uemura, M., Kataoka, Y., Oi, K. & Inokuchi, T.: Effect of ketamine on cardiovascular responses mediated by N-methyl-D-aspartate receptor in the rat nucleus tractus solitarius. *Anesthesiol.*, 78, 163-167, 1993.
10. Ohnishi, T., Nakamura, O., Ozawa, M., Arakaki, N., Muramatsu, T. & Daikuhara, Y.\*: Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for a 59 kD sialoprotein of the rat: Demonstration that it is a counterpart of human  $\alpha_2$ -HD glycoprotein and bovine fetuin. *J. Bone Miner. Res.*, 8, 367-377, 1993.
11. Sato, S.\*, Inoue, M., Hanada, N., Aizawa, Y., Isobe, Y. & Katayama, T.: DNA sequence of the glucosyltransferase gene of serotype d *Streptococcus sobrinus*. *DNA Sequence*, 4, 19-27, 1993.
12. Semba, I.\*, Kitano, M. & Mimura, T.: Gingival leiomyomatous hamartoma; immunohistochemical and ultrastructural observation. *J. Oral Pathol. Med.*, 22, 468-470, 1993.
13. Tabata, M., Langford, A., Becker, J. & Reichart P. A.\*: Distribution of

- immunocompetent cells in oral Kaposi's sarcoma (AIDS). *Oral Oncol. Eur. J. Cancer*, 29B, 209-213, 1993.
14. Tabata, S.\*, Wada, K. & Senba, T.: Fate of odontoblasts and blood capillaries in the incisal region of the rat incisor pulp. *Anat. Rec.*, 235, 12-20, 1993.
  15. Takada, H., Kimura, S. & Hamada, S.\*: Induction of inflammatory cytokines by a soluble moiety prepared from an enzyme lysate of *Actinomyces viscosus* cell walls. *J. Med. Microbiol.*, 61, 395-400, 1993.
  16. Takada, H.\*, Kawabata, Y., Tamura, M., Matsushita, K., Igarashi, H., Ohkuni, H., Y., Uchiyama, T. & Kotani, S.: Cytokine induction by extracellular products of oral viridans group streptococci. *Infect. Immun.*, 61, 5252-5260, 1993.
  17. Taketoshi, M., Kitada, K., Yakushiji, T. & Inoue, M.\*: Enzymatic differentiation and biochemical and serological characteristics of the clinical isolates of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus*. *Microbios*, 76, 115-129, 1993.
  18. Taketoshi, M., Yakushiji, T. & Inoue, M.\*: Deoxyribonucleic acid relatedness and phenotypic characteristics of oral "*Streptococcus milleri*" strains. *Microbios*, 73, 269-280, 1993.
  19. Tamura, M., Arakaki, N., Tsubouchi, H., Takada, H. & Daikuhara, Y.\*: Enhancement of human hepatocyte growth factor production by interleukin-1  $\alpha$  and -1b and tumor necrosis factor- $\alpha$  by fibroblasts in culture. *J. Biol. Chem.*, 268, 8140-8145, 1993.
  20. Tomomura, A.\*, Fukushige, T., Tomomura, M., Noikura, T., Nishii, Y. & Saheki, T.: Caldecrin proform requires trypsin activation for the acquisition of serum calcium-decreasing activity. *FEBS Lett.*, 335, 213-216, 1993.
  21. Yamaguchi, T., Taketoshi, M., Eifuku-Koreeda, H., Yakushiji, T. & Inoue, M.\*: Haemagglutinating activities of oral strains of "*Streptococcus milleri* group". *Microbios*, 75, 249-259, 1993.
  22. Yokozaki, H., Ito, M., Yasui, W., Kyo, E., Kuniyasu, H., Kitadai, Y., Tsubouchi, H., Daikuhara, Y. & Tahara, E.\*: Biologic effect of human hepatocyte growth factor on human gastric carcinoma cell lines. *Int. J. Oncol.*, 3, 89-93, 1993.

注：著者のアンダーラインは本学部所属者、\*印はcorresponding author。  
SCIはScience Citation Indexの略。



## 編 集 後 記

今年も、原稿の募集には皆様に御無理をお願いすることになり、御協力いただいた方々には誠に感謝申し上げます。例年、ほとんど自発的寄稿はなく、編集は極めて困難な状況です。これは編集方針の抜本的な改善の必要性を示唆していると思われまますので、皆様からの改善案や御意見をお待ちしております。

昨今、マスメディアを通じて種々の研究業績の評価結果が発表されております。この種のデータに不備も見られますので、正確を期すことから、多くのこれらの調査がデータベースとしているSCI (Science Citation Index) にリストアップされている雑誌上に、本学部から公表された原著論文リストを、本巻から掲載することに致しました。各講座のご協力に感謝申し上げます。 (編集委員 植村)

平成 7 年 3 月 15 日 印刷

平成 7 年 3 月 25 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 小片丘彦  
鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1

印刷所

斯文堂株式会社  
鹿児島市南栄3丁目1番地  
電話番号 0992-68-8211

