

腫瘍切除手術とレンチナンの併用時期に関する実験的研究

第2報 同系腫瘍系

椎 尾 剛

味の素株式会社中央研究所・生物科学研究所*

(昭和 62 年 12 月 1 日受付)

腫瘍切除手術後のレンチナン投与は B₁₀メラノーマ, L 1210, および LSTRA の自然転移を抑制し, 手術前投与よりもよい結果を示した。

術後のレンチナン投与は非自然転移性腫瘍系 (MM 102, colon 26) の再移植担癌マウスの生存日数についても延命効果があった。レンチナンのこれらの抗腫瘍効果は腫瘍特異免疫を介するものと推測された。

レンチナンは外科的手術によって生じる免疫低下の防止についても効果を示した。

Key words : Lentinan, Lentinan with surgery, Lentinan with surgery on syngeneic tumor

レンチナンは直接の細胞障害作用を示さず¹⁾, 抗胸腺細胞血清でその抗腫瘍作用が阻止され, ノードマウスでは薬効が著しく低下する²⁾, などの結果から宿主の免疫機能を介して抗腫瘍効果を示すものと考えられる。この意味において最も典型的な抗腫瘍性免疫療法剤であるといえよう。

従来から癌の免疫療法剤は他療法 (外科的療法, 放射線療法, 化学療法, など) と補完的に併用することが考えられてきている³⁾が, 各々個別に併用条件の検討をする必要がある。

外科的療法との併用について, 著者は第1報⁴⁾において sarcoma-180 腫瘍系で検討し, レンチナンが随伴免疫の誘導, 賦活面で作用し, 手術との併用が有意義であることを明らかにした。これらの知見を基に, 本報告では同系腫瘍を用い, 腫瘍切除手術後の腫瘍転移増殖, ないし再移植腫瘍に対するレンチナンの投与タイミングを検討し, 考察した。

I. 材料と方法

1) 供試動物: C3H/He, BALB/c, C₅₇BL/6, BDF₁, 6週齢, 雌マウスを日本チャールス・リバー社から購入し, SPF レベルに飼育した。実験には1群7~8匹を用いた。

2) 供試腫瘍: マウス同系腫瘍, L 1210, LSTRA, B₁₀メラノーマ, colon 26, MM 46 および MM 102 を用いた。実験に際しては, まず, 腫瘍細胞をマウス左後足趾皮下に移植し担癌とする, 所定日数経過後に, この

腫瘍移植部を切除し, その後のマウス生存日数を測定した。非転移性腫瘍である colon 26, (MM 46), MM 102 では腫瘍切除手術直後に遠隔部に再移植し人為転移として実験した。

3) レンチナン: 味の素株式会社調製品を用い, 生理食塩水で希釈し腹腔内または静脈内注射した。

4) 遅延型皮膚反応: 塩化ピクリルを抗原として ASHERSON ら⁵⁾の方法に準じて測定した。

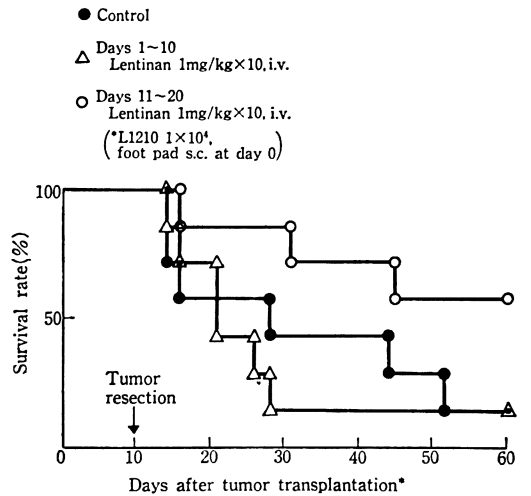


Fig. 1. Life-prolonging effect of lentinan on L 1210 leukemia-bearing BDF₁ mice

* 横浜市戸塚区前田町 214

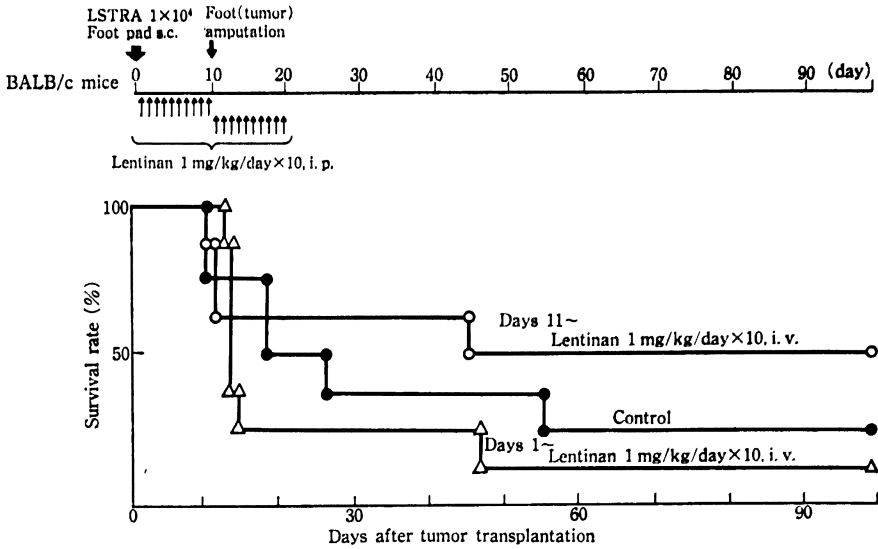
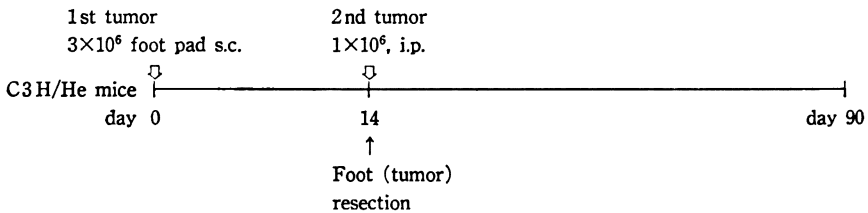


Fig. 2. Life-prolonging effect of lentinan on LSTRA-bearing BALB/c mice

Table 2. Anti-tumor effect of lentinan on second transplanted ascites tumor after resection of first transplanted tumor in C3H/He mice

Tumor transplantation		Lentinan	Life prolongation	
1st s.c. at day 0	2nd i.p. at day 14		Average no. of survival days*	(TC%)
—	MM102	—	16.0 ± 3.4	(100.0)
MM102	MM102	—	25.7 ± 22.5	(160.6) (100.0)
MM102	MM102	Days 14~ 1 mg/kg, 2 times/week, i.p.	33.1 ± 27.1	(206.9) (129.0)
—	MM46	—	15.6 ± 1.6	(100.0)
MM102	MM46	—	12.7 ± 0.9	(81.4) (100.0)
MM102	MM46	Days 14~ 1 mg/kg, 2 times/week, i.p.	13.6 ± 1.0	(87.2) (107.0)

* Average no. of survival days after second tumor transplantation



II. 結 果

1) L 1210 実験系

BDF₁ マウスの左足趾皮下に L 1210 腫瘍細胞 1×10⁴

個を皮下移植し、担癌 10 日目に、この腫瘍移植部を切除手術した。レンチナンを術前に投与した場合には延命効果がみられなかったが、手術後にレンチナンを投与

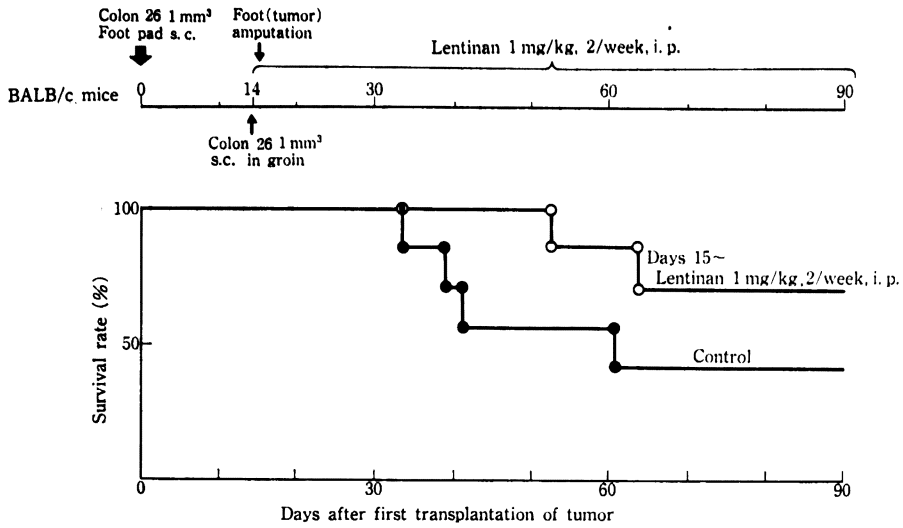
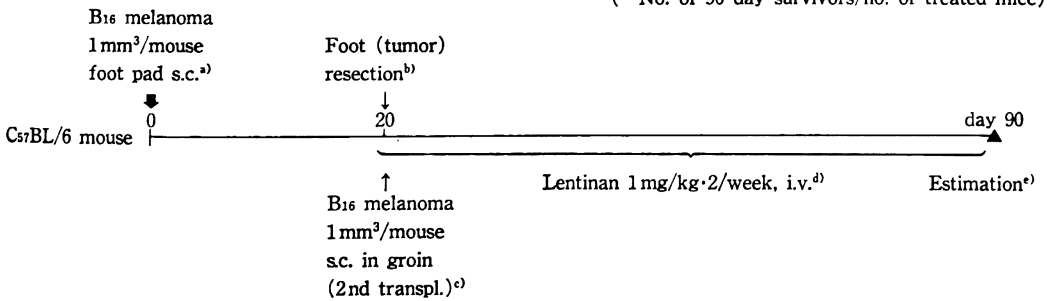


Fig. 3. Life-prolonging effect of lentinan on colon 26 solid tumor-bearing BALB/c mice after operation

Table 1. Life-prolonging effect of lentinan on B16 melanoma-bearing Cs7BL/6 mice after operation

B16 melanoma			Lentinan ^{d)}	Average no. of survival days ^{e)}	90 day survivors ^{e)} *
1st transpl. s.c. at day 0 ^{a)}	Resection at day 20 ^{b)}	2nd transpl. s.c. at day 20 ^{c)}			
+	+	-	-	82.5 ± 9.7	4/8
+	+	-	Days 21~ 1 mg/kg·2/week, i.v.	86.8 ± 4.5	5/8
+	+	+	-	40.8 ± 9.4	0/8
+	+	+	Days 21~ 1 mg/kg·2/week, i.v.	51.2 ± 24.0	2/8
-	-	+	-	43.6 ± 9.2	0/8

(* No. of 90-day survivors/no. of treated mice)



した試験群では明らかな生存日数の延長が認められた (Fig. 1)。

2) LSTRA 実験系

BALB/c マウスの左後足趾皮下に LSTRA 腫瘍細胞 1×10^4 個を移植し、担癌とした。腫瘍切除手術を担癌 10 日目に行ない、手術前後のレンチナン投与効果を検

討した。

レンチナンを手術前に投与した試験群では、初期時点では死亡数が少ない傾向がみられたが最終的には対照無投与群よりも死亡率が高い結果となった。これに比べて、レンチナンを手術後に投与した試験群では延命効果がみられ、完全治癒率も明らかに高い結果となった (Fig. 2)。

3) B₁₆メラノーマ実験系

B₁₆メラノーマ 1 mm³ を C₅₇BL/6 マウスの左後足蹠皮下に移植して 20 日後に腫瘍移植部を切除手術した場合には、90 日目での生存マウスは 8 匹中 4 匹であり、50% が腫瘍死している。これに対して手術後にレンチナンを投与した試験群では 8 匹中 5 匹が生存し、延命傾向がみられた。腫瘍切除手術直前に腫瘍を遠隔部に再移植した場合には、対照 (レンチナン無投与) 群では全例腫瘍死した。一方、レンチナンを術後投与した試験群では腫瘍再移植にもかかわらず、90 日時点で 8 匹中 2 匹が生存し、平均生存日数も延長した (Table 1)。

4) Colon 26 実験系

Colon 26 腫瘍組織 1 mm³ を BALB/c マウスの左後足蹠皮下に移植し、担癌 14 日目に腫瘍移植部を切除し、同時に遠隔部であるマウス腰部皮下に同腫瘍を再移植して、その後の生存日数を記録した。

結果は Fig. 3 に示したようにレンチナンを手術後に投与した試験群は対照群に比べて延命し、担癌 90 日目でレンチナン投与群では 7 匹中 5 匹が生存し、対照群に比べ明らかに高い長期生存率が得られた。

5) MM 102 実験系

MM 102, 3×10⁶ 個を C 3H/He マウスの左後足蹠皮下に移植後、14 日目に腫瘍切除手術を行ない、同時に MM 102 をマウス腹腔内に再移植した。腫瘍再移植後の生存日数を比較すると、Table 2 に示したように腫瘍切除手術後にレンチナン投与を行なった試験群では平均生存日数 33.1 日という結果となり、レンチナンを投与しない対照群である単純腹水癌試験群の 16.0 日、腫瘍切除後に腹水癌とした試験群の 25.7 日、のいずれと比べても明らかにレンチナン投与による延命効果が認められた。

一方、再移植時の腫瘍として MM 46 (異種腫瘍) を用いた場合には、腫瘍切除手術後にレンチナン投与した試験群の平均生存日数が 13.6 日であり、レンチナン無投与の対照群のいずれに対しても延命効果が認められなかった。

6) 手術による免疫低下とレンチナン投与

マウス耳の遅延型皮膚反応を目標として手術侵襲による免疫機能低下を調べたところ、腫瘍切除手術により宿

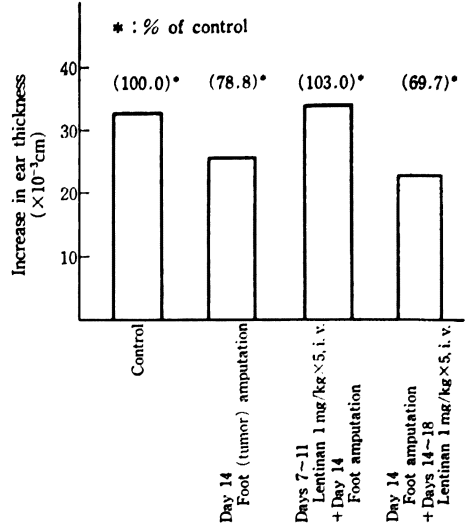


Fig. 4. Suppression of delayed cutaneous hypersensitivity by foot (tumor) amputation and effect of lentinan administration in MM102 solid tumor-bearing C3H/He mice

主免疫の低下が認められた。術前にレンチナン投与した試験群では対照群 (腫瘍切除手術をしない群) に比べて遅延型皮膚反応が 103% であり、手術による免疫低下がレンチナン前投与により防止されていた。一方、手術後にレンチナン投与した群では免疫低下の防止効果はみられなかった (Fig. 4)。

III. 考 察

腫瘍主病巣の摘出手術は手術後に残存する転移腫瘍細胞の存在を考慮する場合には、必ずしもプラス面だけではないと考えられている⁸⁾。腫瘍摘出手術によって随伴免疫が消失し、転移が増進したという報告もある^{7,9)}。

著者は第 1 報⁴⁾において、sarcoma-180 腫瘍系で腫瘍切除手術とレンチナンの併用を検討し、レンチナンが随伴免疫の誘導および活性化に作用し、この面を通じて貢献していることを明らかにしている。今回、同系腫瘍について検討したところ、腫瘍切除手術後のレンチナン投与が L 1210, LSTRA および B₁₆メラノーマの自然転移を抑制し、手術前投与よりも良い結果を示した。また、非自然転移性腫瘍 (MM 102, colon 26) 実験系においても腫瘍切除手術後のレンチナン投与が再移植担癌マウスの生存日数を延長させる効果がみられた。

一方、手術侵襲による免疫機能低下に対するレンチナン投与効果は、手術前投与が有効であり、手術後の投与では回復効果が認められなかった。この結果は、レンチナンの延命効果が術後投与の方が良いという結果と一見

矛盾するように考えられるが、レンチナンの手術との併用における延命作用は随伴免疫により強く関連していると推測している。

この随伴免疫は腫瘍特異的であることが知られている^{8,9)}が、レンチナンの術後投与効果も腫瘍特異的であった。

折田¹⁰⁾は、手術前には陰性であった腫瘍特異免疫が手術後に増強されて、一時期、陽性になることを報告している。このような術後に免疫賦活する意義は大きいと考える。

文 献

- 1) CHIHARA, G HAMURO J MAEDA Y Y ARAI Y and FUKUOKA F: Fractionation and purification of polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk) Sing. (an edible mushroom). *Cancer Res* 30 : 2776~2781, 1970
- 2) 椎尾 剛, 吉浜 隆, 原 清松, 野見薫子, 弓狩康三: レンチナンの sarcoma-180 固型癌に対する抗腫瘍効果発現とマウス宿主の胸腺機能の関連。医学のあゆみ 142 : 103~104, 1987
- 3) 小林 博: 癌の免疫療法—その可能性。医学のあ

ゆみ 91 : 525~529, 1971

- 4) 椎尾 剛: 腫瘍切除手術とレンチナンの併用時期に関する実験的研究, 第1報 Sarcoma-180 腫瘍系。Chemotherapy 36 : 578~582, 1988
- 5) ASHERSON, G L and PTAK W: Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* 15 : 405~416, 1968
- 6) 後藤田栄貴: 外科療法と免疫, 腫瘍免疫学 (小林博, 橋 武彦編), 427~429 頁, 朝倉書店, 1974
- 7) SCHATTEN, W E: An experimental study of postoperative tumor metastases. *Cancer* 11 : 455~459, 1958
- 8) CRILE, G Jr. and DEODHAR S D: Role of preoperative irradiation in prolonging concomitant immunity and preventing metastasis in mice. *Cancer* 27 : 629~634, 1971
- 9) VAAGE, J: Influence of tumor antigen on maintenance versus depression of tumor-specific immunity. *Cancer Res* 33 : 493~503, 1973
- 10) 折田薫三: 担癌生体の細胞性免疫—術前, 術後からみた免疫療法の必要性—。医学のあゆみ 91 : 406~411, 1971

COMBINATION AND TIMING OF LENTINAN WITH SURGICAL THERAPY ON MURINE TUMORS

PART 2. SYNGENEIC TUMOR SYSTEMS

Tsuyoshi Shiio

Life Science Laboratories, Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc.
214 Maedacho, Totsuka-ku, Yokohama 244, Japan

Administration of lentinan after tumor resection suppressed natural metastasis of B₁₆ melanoma, L 1210, and LSTRA, showing better results than those observed with administration of lentinan before tumor resection.

Post-operative administration of lentinan was also effective in prolonging the life of mice bearing a second tumor transplant in non-natural metastatic tumor systems (MM 102, colon 26). We think that these anti-tumor effects of lentinan were mediated by tumor-specific immunity.

Lentinan was also effective in protecting against suppression of immunity caused by surgical operation.