

本日の内容

乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)

1. 自然免疫とマクロファージと健康 3-14
乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)
2. LPS (lipopolysaccharide)の有用性 15-25
乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)
3. パルボウイルス予防効果 25-41
乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)
4. LPSのマクロファージ制御とがん治療効果 42-60
乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)

犬パルボウイルス感染症の最新治療法について
—LPSを用いた免疫療法によるガンとウイルス性疾患
に対する予防・治療—

犬细小病毒感染症の最新治療法
-使用LPS免疫療法予防与治疗癌症与病毒性疾病-

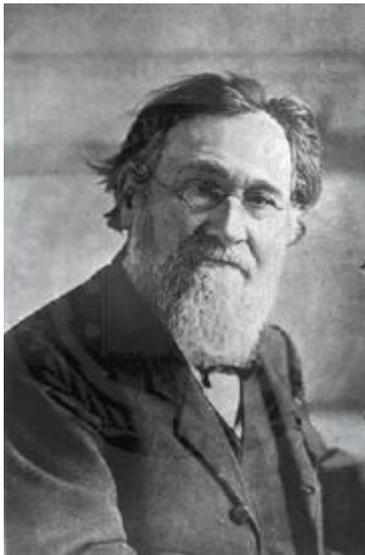
日本香川大学・医学系統合免疫システム学講座
稲川 裕之
Hiroyuki Inagawa

乳酸菌の発見者、マクロファージの命名者 (1892年)

乳酸菌之父、巨噬細胞的命名者(1892年)

エリー・メチニコフ博士 (1908年ノーベル賞受賞)

梅契尼可夫博士(1908年获得诺贝尔奖)



アメーバ様細胞マクロファージ
(変形虫状的巨噬細胞)

ヒトデの幼生 (ビピンナリア: Bipinnaria)
海星的幼虫期 (bipinnaria : Bipinnaria)

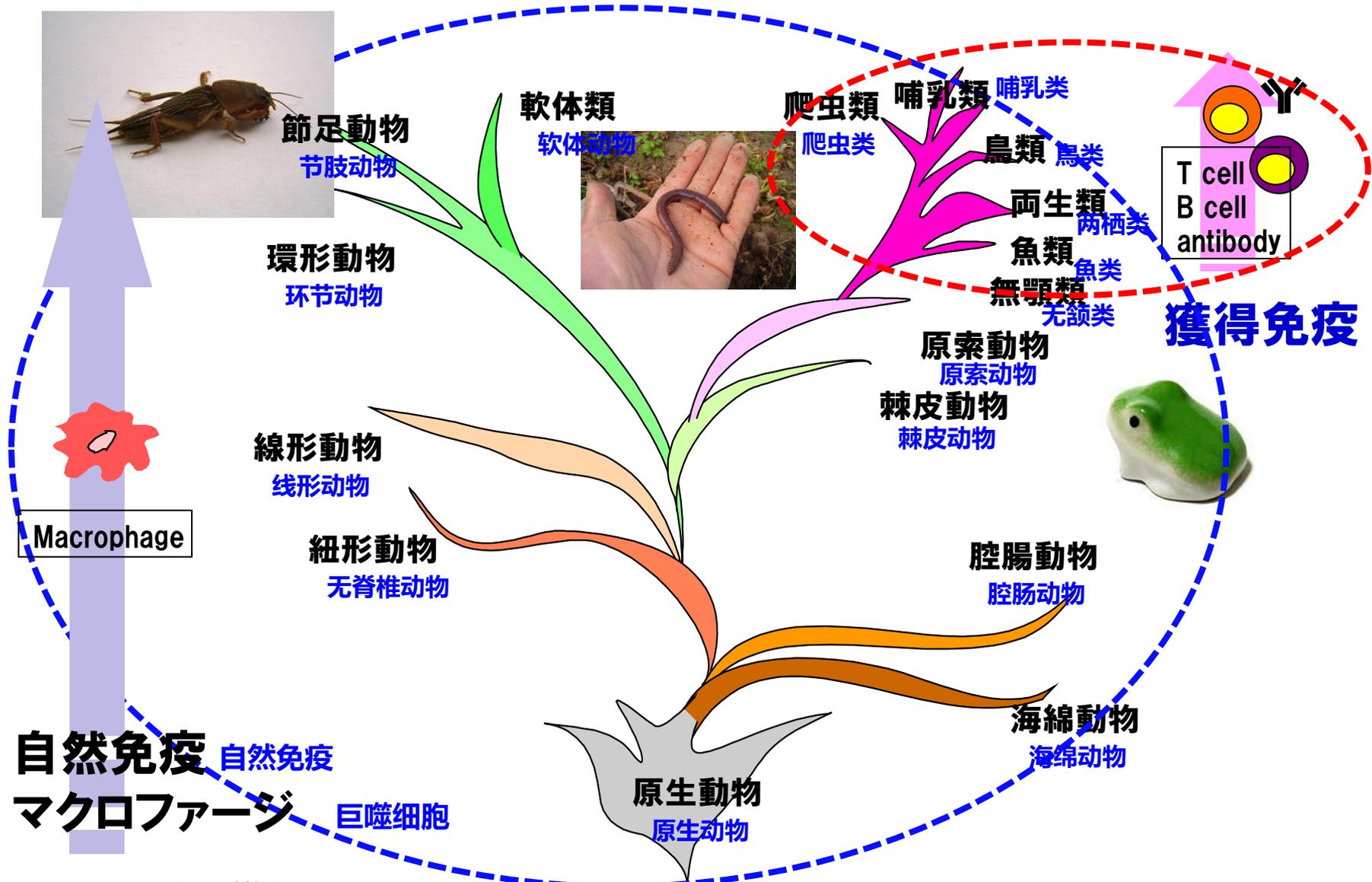
広範な系統発生学的研究: 食細胞学説の提唱

广泛的发育生物学研究, 提倡噬菌细胞学说



マクロファージは全ての多細胞動物に共通して、
生体防御上重要な役割を果たしている。

所有的多细胞生物体内都存在巨噬细胞，
在生物体的自我防御过程担任重要角色



マクロファージは単細胞動物を含めて、すべての動物に存在している
 =何でも食べる**貪食細胞**、**下等な免疫細胞**、**非特異的免疫**(否定的)
 包括单细胞生物等所有动物体都皆存在着巨噬細胞
 =什麼都吃的**貪食細胞**、**最基层的免疫細胞**、**非特异性免疫**

Human Macrophage Ingesting *Candida albicans*

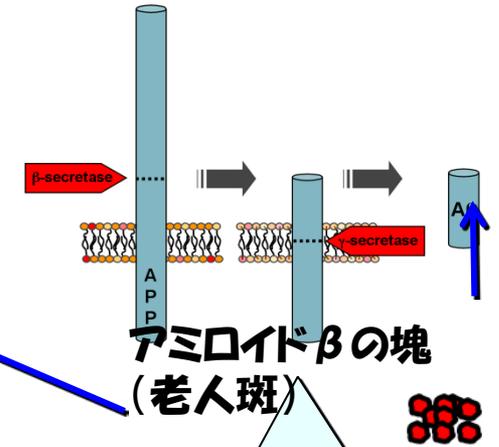
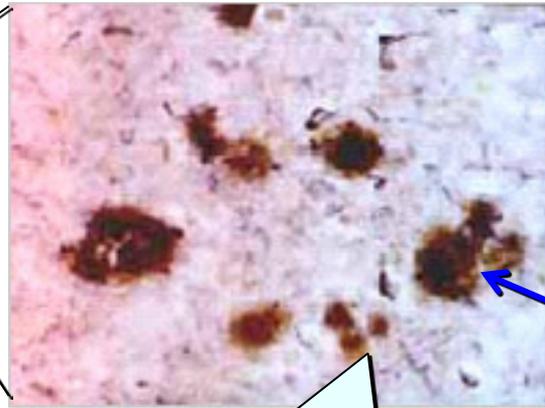
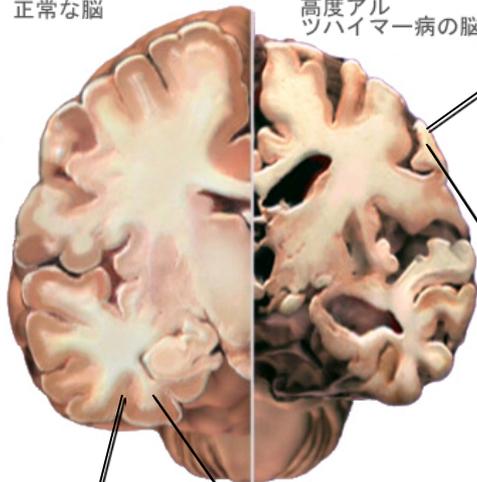
© James A. Sullivan
Quill Graphics
Charlottesville, VA USA

脳組織マクロファージはアミロイドβを貪食除去する

脳部巨噬細胞(小胶质細胞)会吞噬去除β-淀粉样蛋白

正常な脳

高度アルツハイマー病の脳

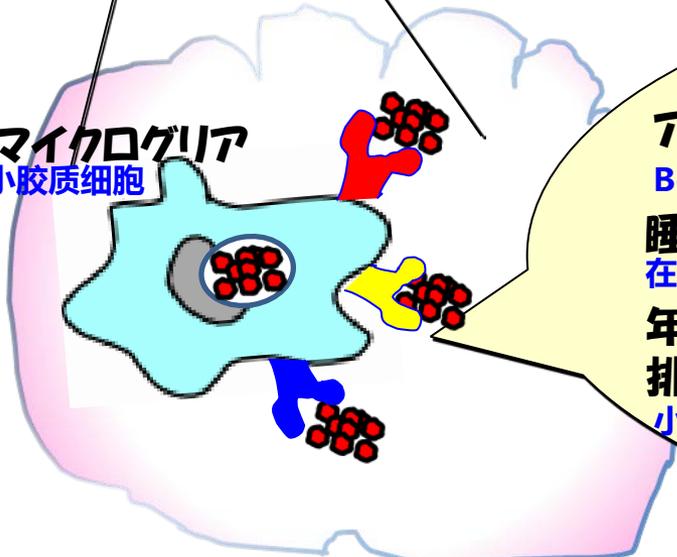


淀粉状样斑

アミロイドβは若くても出来てる
年轻人的脑中也会产生β-淀粉样蛋白

神経が死ぬ脳のゴミ
脳の萎縮してしまう
脑神经细胞代谢废物的累积，
将导致大脑萎缩

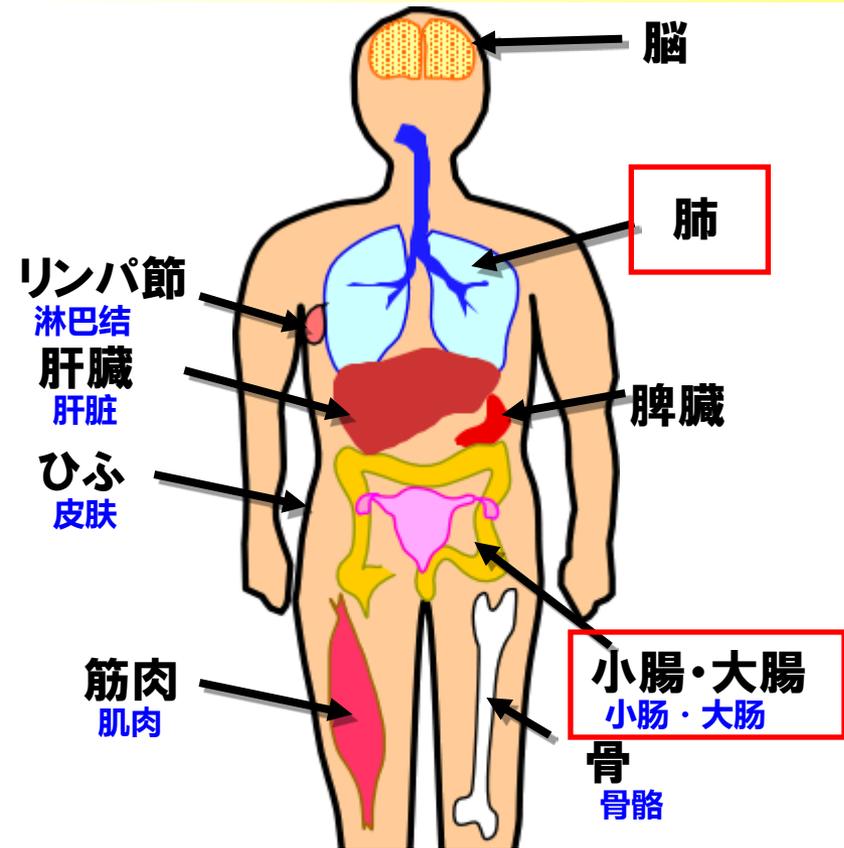
マイクログリア
小胶质細胞



アミロイドβは脳のマクロファージにより除去されている
β-淀粉样蛋白會被小胶质細胞吞噬
睡眠時時に除去される
在睡眠中被除去
**年齢と共にマクロファージの異物受容体発現が低下し、
排除能が低下する**
小胶质細胞的識別異物能力隨年齡增長而下降，排除能力降低

マクロファージは体の至る所にいる細胞

巨噬細胞是是存在於全身各處的細胞



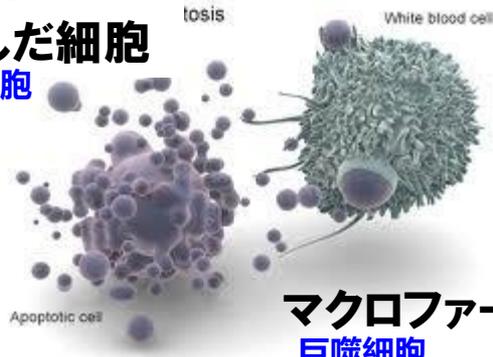
人間の体は60兆個の細胞からなっている。細胞は死んで新しい細胞が生まれてくるが、死んだ細胞は異物となるため除かれる必要がある。

正常的人体是由60兆个细胞所组成。细胞死掉以后又会有新的细胞产生，而死掉的细胞自然变成身体不要的异物而所以需要被排除。

マクロファージは異物(細菌、ウイルス、癌細胞、奇形細胞、変性タンパク質、酸化脂質、AGEsなど)を識別して排除している。

巨噬细胞可以将异物(细菌、病毒、癌细胞、畸形细胞、变性蛋白质、氧化脂质、AGEs等)识别出来，并且将之排除。

死んだ細胞
死細胞



マクロファージ
巨噬細胞

マクロファージが正常に働いていれば、アルツハイマー、骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化、がん、アトピー、花粉症などを予防している。

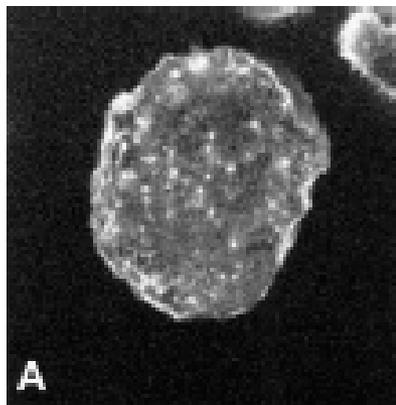
若巨噬细胞正常运作的话，可以有效的预防阿兹海默、骨质疏松、糖尿病、动脉硬化、癌、过敏、鼻炎等疾病。

食細胞 (マクロファージ) の活性化には段階がある

吞噬細胞(巨噬細胞)的活性化是阶段性

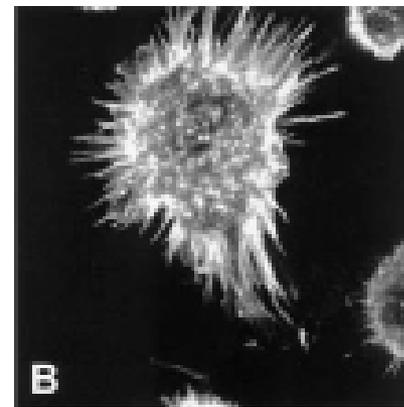
例 **貪食能** ↑
異物排除準備段階

例 吞噬能力 ↑
除去異物準備階段

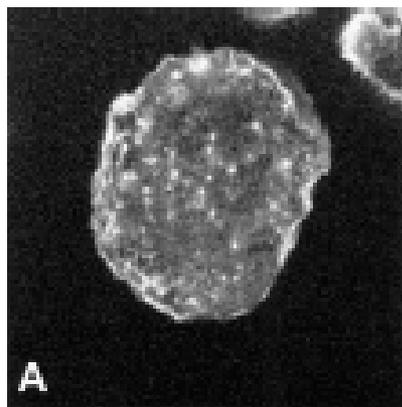


プライミング段階
战备状态(Priming)

例 活性酸素 ↑
炎症性サイトカイン ↑
活性氧 ↑ 发炎細胞因子 ↑

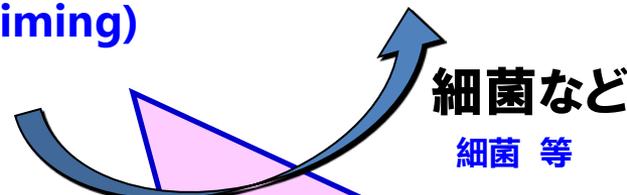


活性化マクロファージ
(トリガリング段階)
激活的巨噬細胞 (Triggering)



定常状態マクロファージ
(レジデント段階)
稳定状态的巨噬細胞 (Resident)

インターフェロン γ
など
干扰素伽玛 等



プライミング: 見かけ上の変化は観察されないが
刺激による応答が著しく増強される現象
Priming: 从外表观察不到明显的变化, 但对于刺激反应
变得非常敏感的状态

フライミング現象例

战备状态时的现象

- ・**貪食能の亢進**

增强吞噬能力

- ・**一酸化窒素(NO)産生**

产生一氧化氮 (NO)

- ・**TNF, IL-1 β , IL-12等のサイトカイン産生**

产生TNF , IL-1 β , IL-12等细胞因子

フライミング物質例

促使进入战备状态的物质

- ・**菌体**

真菌

- ・ **β グルカン**

葡聚多醣体

- ・**ペプチドグリカン**

肽聚糖

- ・**免疫複合体**

免疫复合物

- ・**LPS**

LPS脂多醣

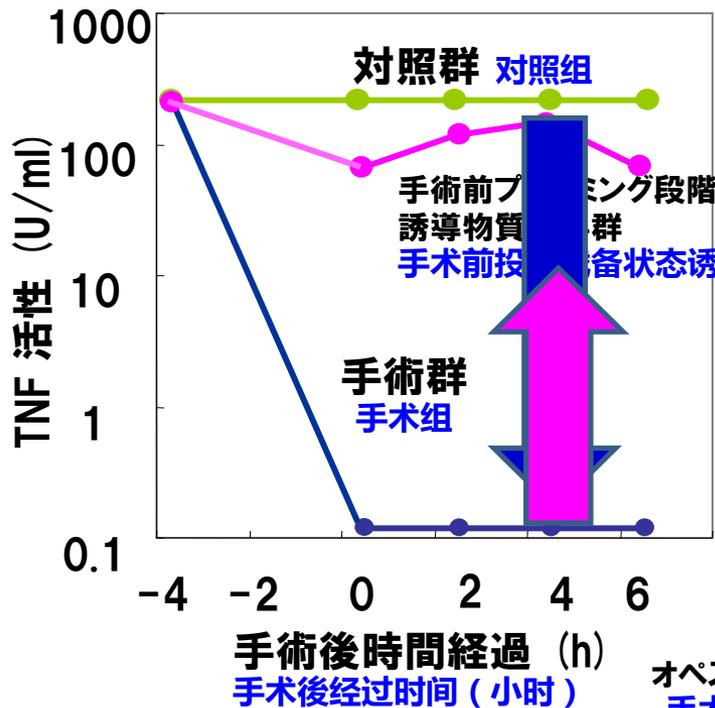
- ・**IFN- γ , TNF, IL-1 β , IL-12等のサイトカイン**

IFN- γ , TNF, IL-1 β , IL-12等细胞因子

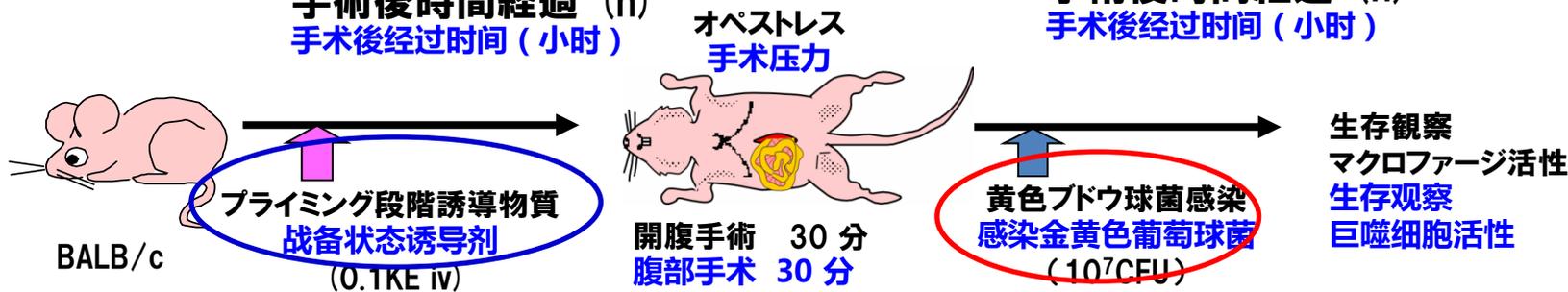
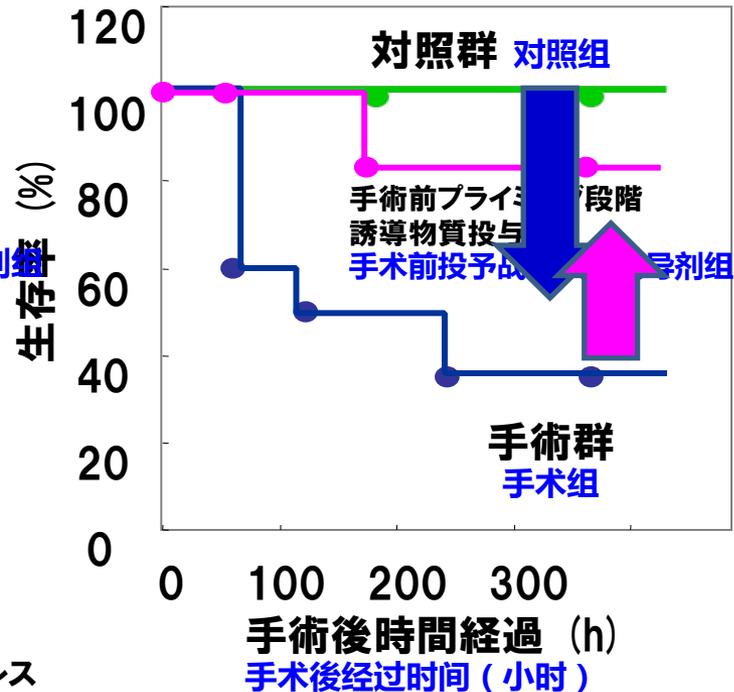
プライミングの有用例：ストレス抵抗性の獲得

战备阶段的有用性实验：抗压性的获得

マクロファージ活性
巨噬細胞活性



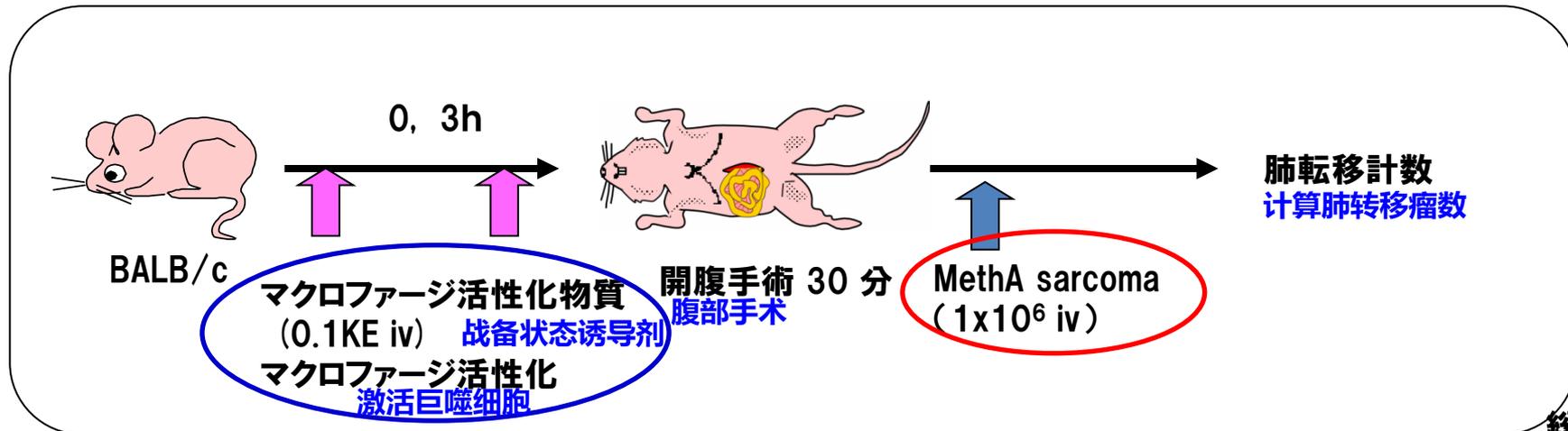
黄色ブドウ球菌感染後生存率
感染金黄色葡萄球菌後の生存率



ストレス前マクロファージ活性化と癌転移抑制

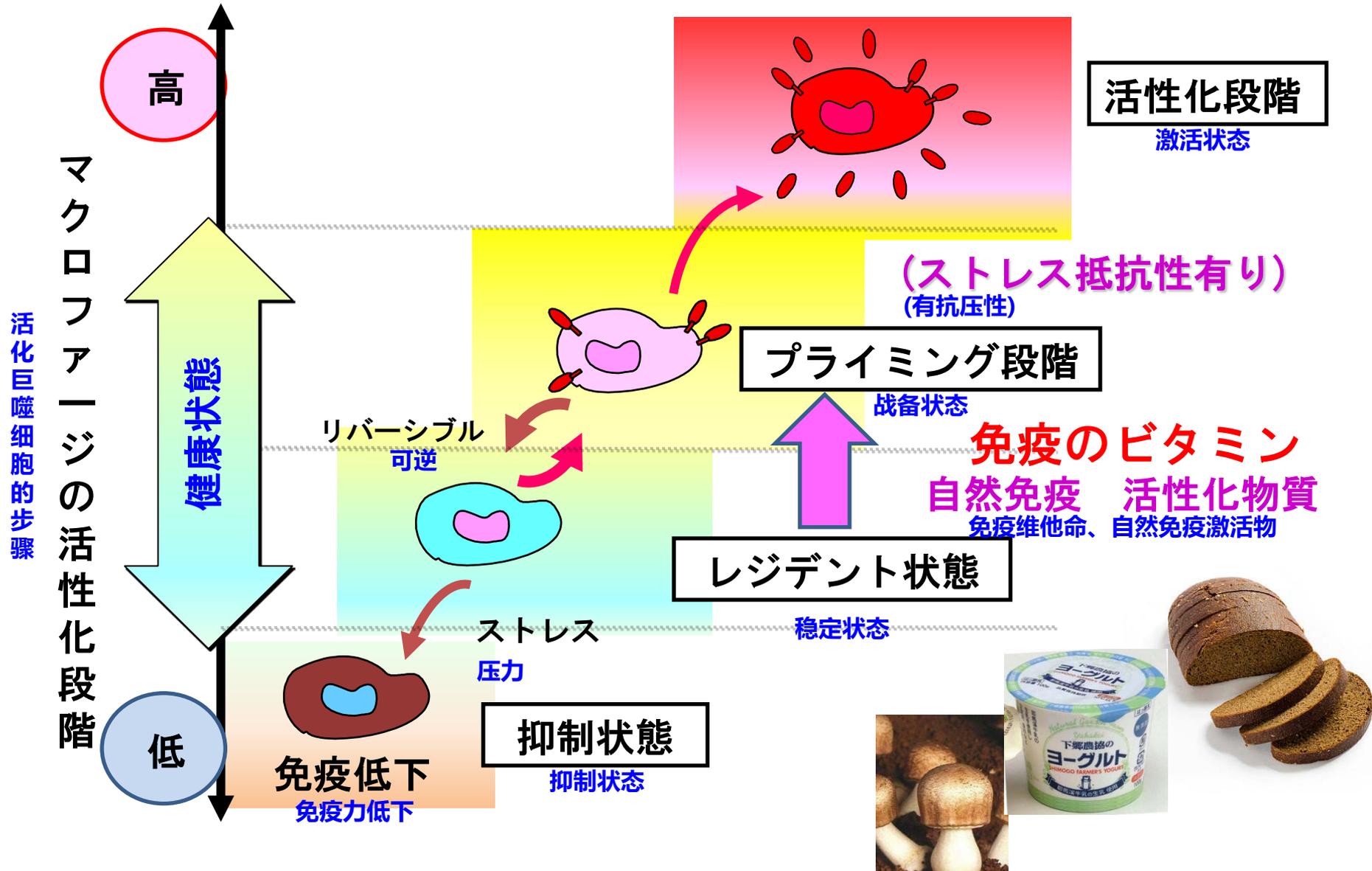
施予压力前的巨噬细胞活化和肿瘤转移抑制状态

開腹手術	手術前の処置	処置タイミング	肺転移病巣の数
なし 無	なし 無	— —	0.6±1.4
あり 有	なし 無	— —	43.0±26.4
あり 有	マクロファージ活性化物質投与 投予戦備状態誘導剤	手術直前 手術当前	0.4±0.7
あり 有	マクロファージ活性化物質投与 投予戦備状態誘導剤	手術の3時間前 手術前3小时	0.0



マクロファージの段階的活性化：プライミング段階が重要

活化巨噬細胞的步驟：战备状态阶段是很重要的



まとめ

重点整理

- **マクロファージには生理的な活性化である
プライミング状態がある。**

巨噬細胞能處於一種屬於生理性激活的「战备状态」阶段。

- **この状態はストレスによるマクロファージの
抑制状況を回避できる。**

在这个状态下，可以避免巨噬細胞被压力抑制。

- **マクロファージの感染防除作用は炎症性
である(単球由来の遊走性細胞)。**

巨噬細胞的感染保護作用是发炎症性的(单核細胞衍生的游离巨噬細胞)。

食品で健康を維持する

藉由食物維持身體健康



藥食同源

药食同源

食を汝の薬とせん、薬を汝の食とせん

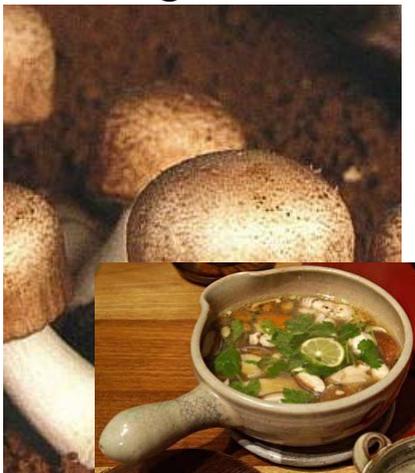
讓食物成為你的藥，藥就是你的食物



マクロファージをプライミングする身近な食物

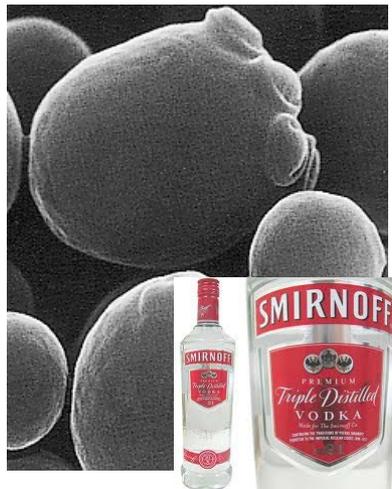
存在於日常生活中能激活巨噬細胞的食品

Fungi



きのこ
菌類植物

Yeast



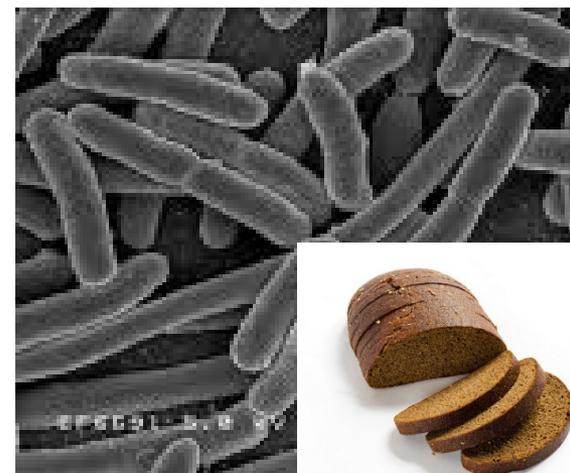
酵母
酵母

Lactic acid



乳酸菌
乳酸菌

Gram-negative bacteria



グラム陰性細菌
革兰氏阴性菌

β グルカン

葡聚多醣体 (β-glucan)

ペプチドグリカン

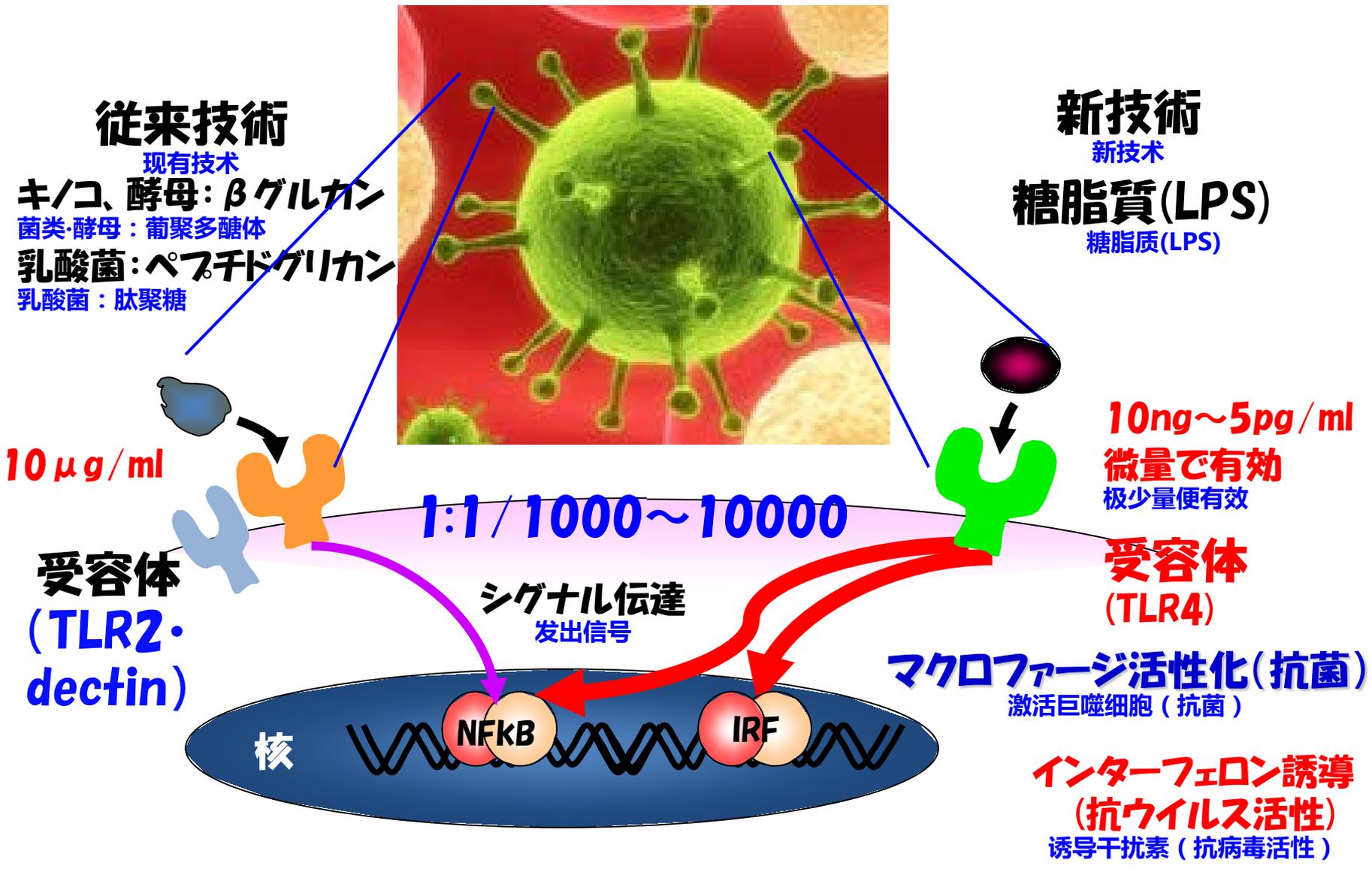
肽聚糖 (Peptidoglycan)

LPS (リポ多糖、糖脂質)

LPS
(Lipopolysaccharide/脂多糖)

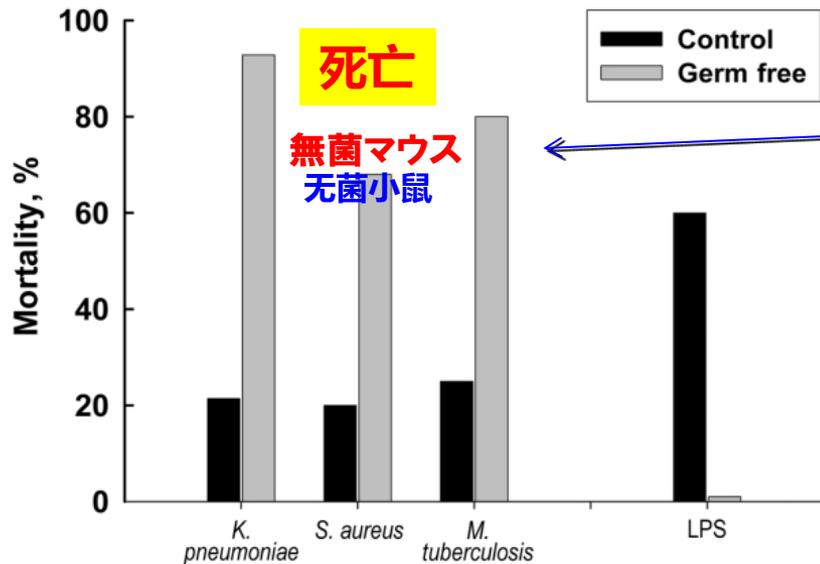
糖脂質はキノコ、乳酸菌と異なるマクロファージ制御

LPS是以不同方式驾驭巨噬细胞



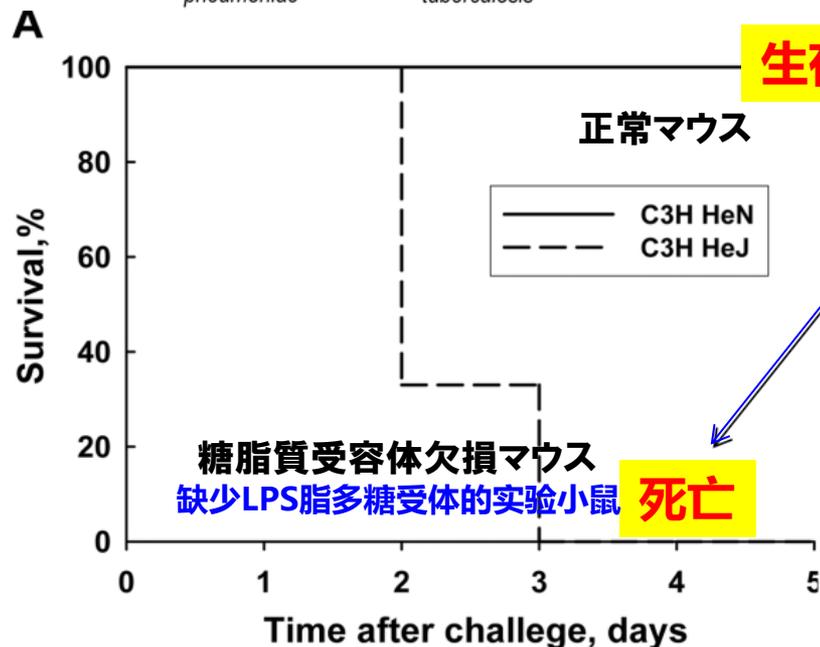
腸内細菌由来のLPSは感染症防除に役立っている

腸道細菌衍生的LPS可幫助避免感染症



無菌マウスはクレブジエラ、黄色ブドウ球菌、結核菌感染でほとんど死亡した。糖脂質に対する応答性は低い。無菌小鼠感染克雷伯氏菌、金黄色葡萄球菌或結核分枝杆菌後几乎都死亡。但對於LPS的反應低。

RW. Schaedler, et al. The fecal flora of various strains of mice: its bearing on their susceptibility to endotoxin. J. E. M., 115, 1149, 1962



糖脂質受容体の欠損マウスにサルモネラ菌を感染させると、全匹すぐに死亡した。

让四只缺少LPS脂多糖受体的实验小鼠感染沙门氏菌，结果全部死亡。

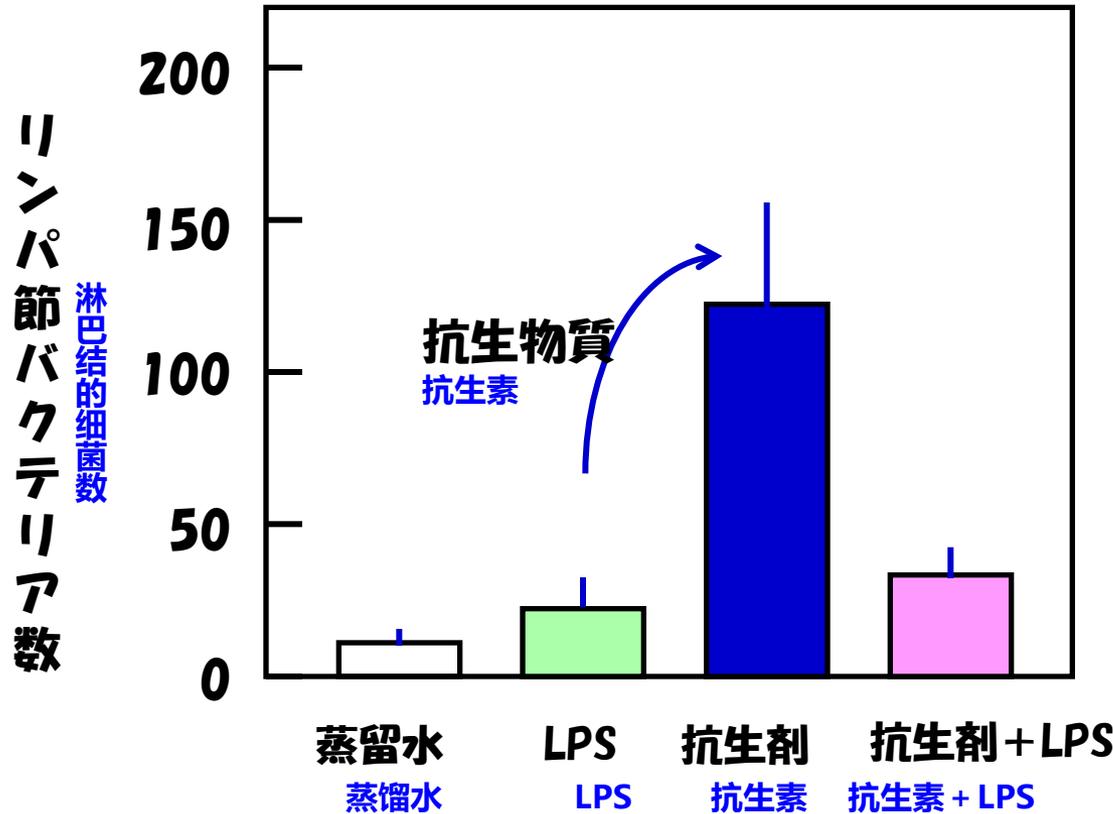
A. Vazquez-Torres, et al. Toll like receptor 4 dependence of innate and adaptive immunity to Salmonella: J. Immunology, 172, 6202, 2004

抗生物質の免疫抑制作用はLPSサプリメントで回復できる

抗生素的免疫抑制作用可以靠LPS来恢复

抗生物質の投与によるBT増悪化とLPSサプリメントによる回復効果

因服用抗生素而造成的细菌移位 (BT) 恶化与使用LPS的恢复效果



抗生物質の投与
给予抗生素

小腸の腸内細菌叢の減少
小肠的肠道菌丛减少

腸内細菌からのLPS供給減少
(LPSは免疫ビタミン)
肠道菌丛供给的LPS量减少
(LPS是免疫维他命)

自然免疫機能の低下
自然免疫机能下降

バクテリアトランスロケーションの増悪化
细菌位移(BT)情况恶化

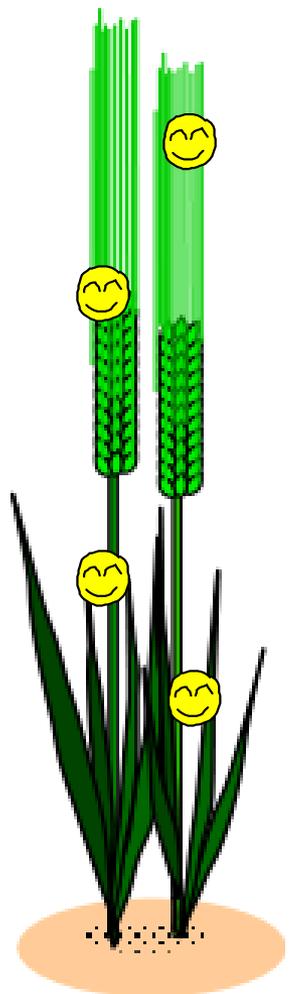
LPSサプリメントが抗生物質のBT増悪化を予防！
使用LPS来预防因为抗生素造成的细菌移位恶化状况！

腸間膜リンパ節を単離し、TSB培地で培養して、好気性細菌数を測定

将肠系膜淋巴结分离后，培养于TSB培养基，并测量好氧性微生物总数。

ムギ糖脂質：パントエア菌糖脂質LPSの発見

小麦的脂多糖：成团泛菌脂多糖LPS的发现



小麦粉中にマクロファージ活性化物質！

小麦粉当中的激化巨噬细胞物质！

活性物質の本体は何？
激化物质到底是什么？

パントエア菌
成团泛菌

ムギ、コメ、ジャガイモ、リンゴ、ナシ、
オリーブなど植物共生細菌

与小麦、水稻、土豆、苹果、梨、橄榄等
植物共生的细菌

小麦に共生するパントエア菌
(グラム陰性細菌)由来の糖脂質
存在於与小麦共生的成团泛菌
(革兰氏阴性菌)中的脂多糖(LPSp)

窒素固定・リンイオン化・植物内生細菌
(植物成長促進・感染防除)

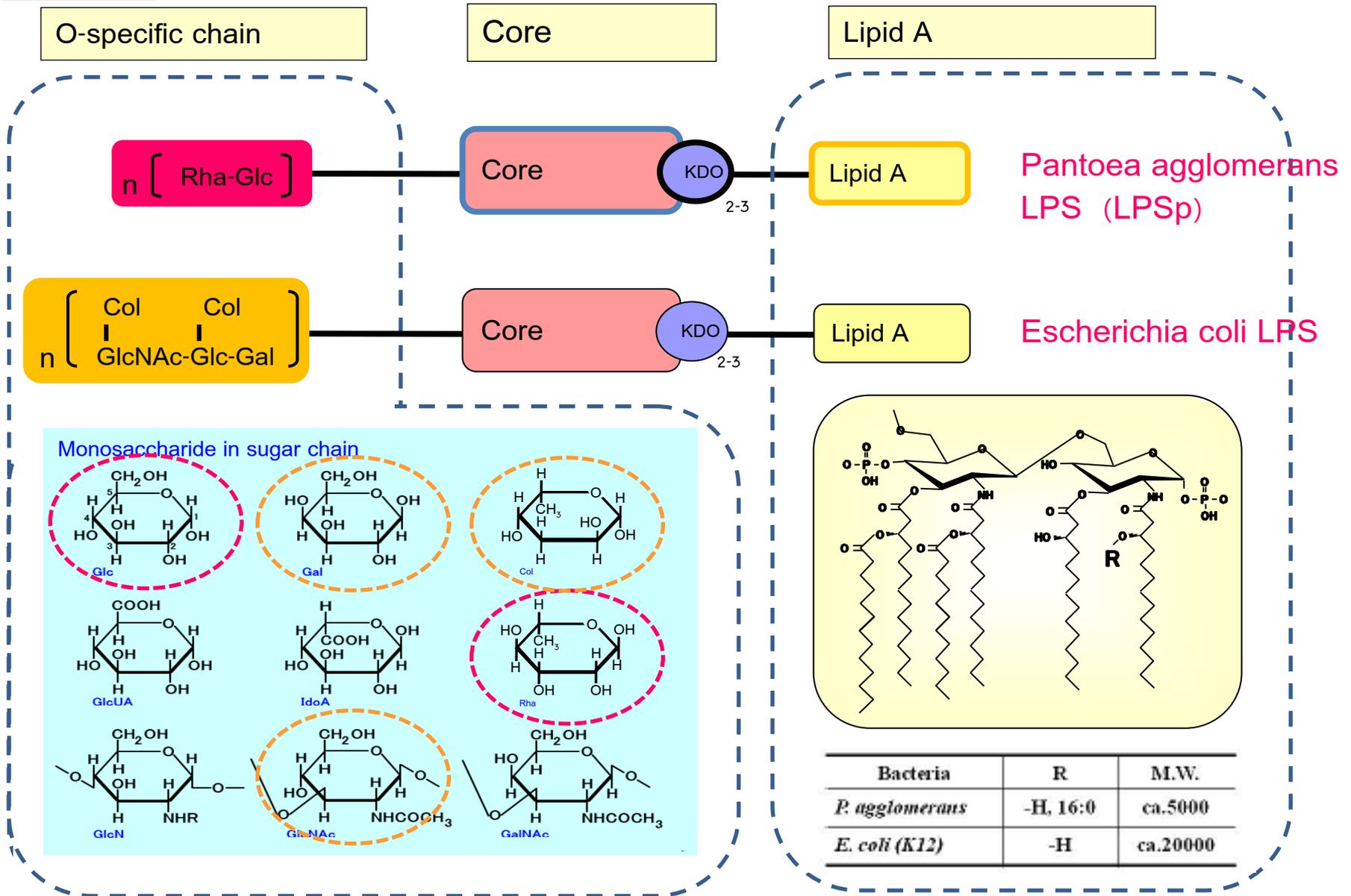
固氮作用、磷离子化、植物内生菌(促进生长、避免感染)

つまり、植物の善玉菌
可以说是植物的益生菌！

ヨーロッパの発酵ライ麦
パンなど多くの食経験有

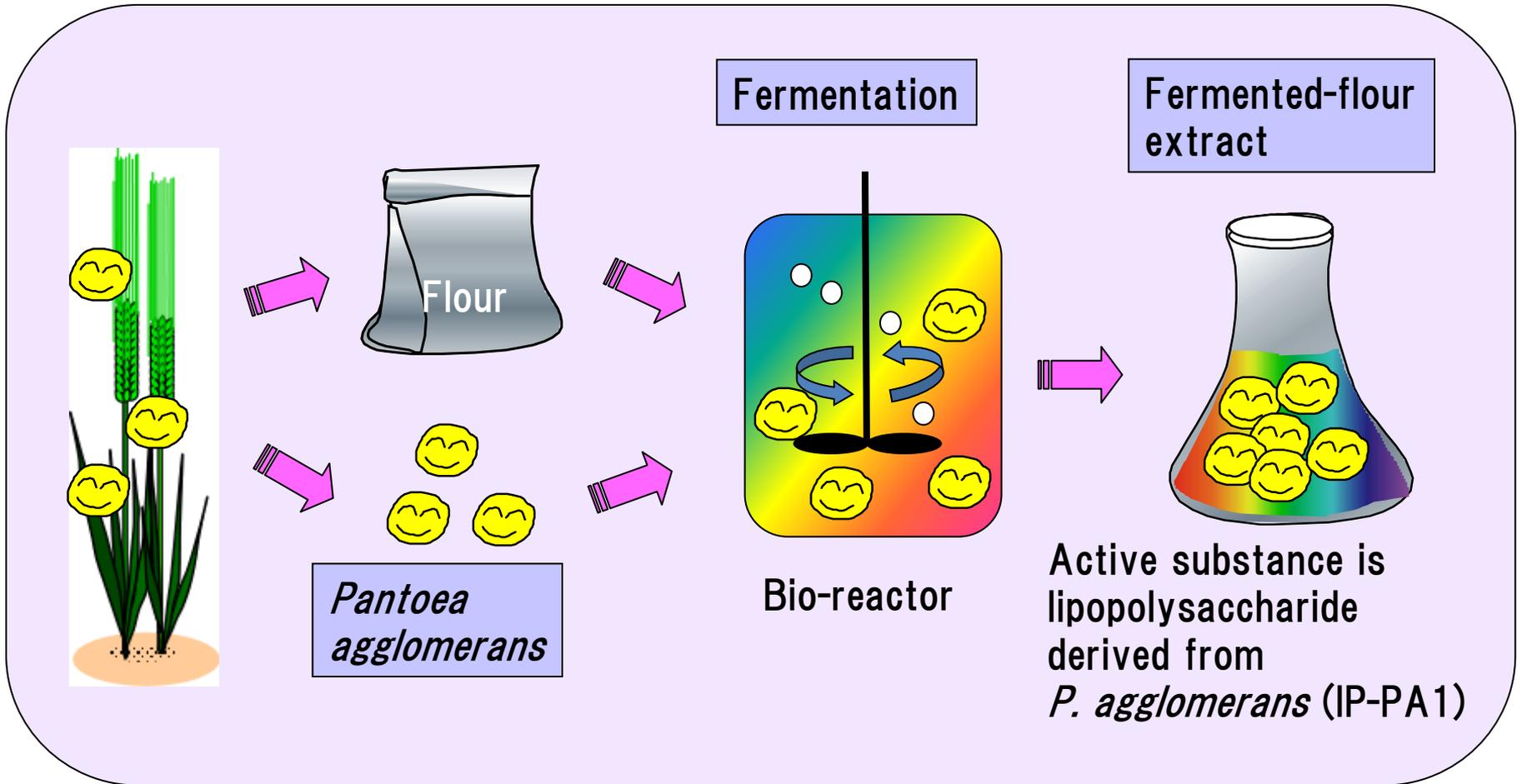
欧洲的发酵面包等
已有许多被食用的经验

Material

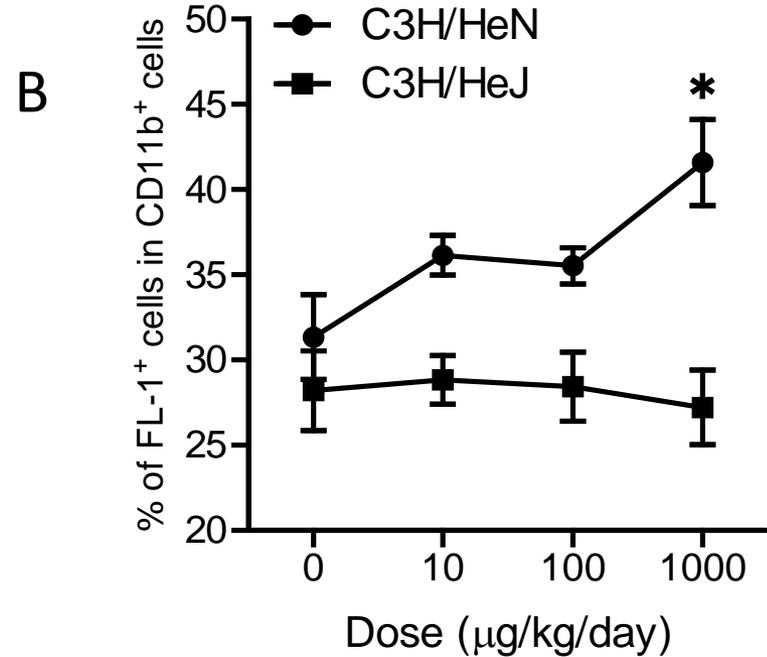
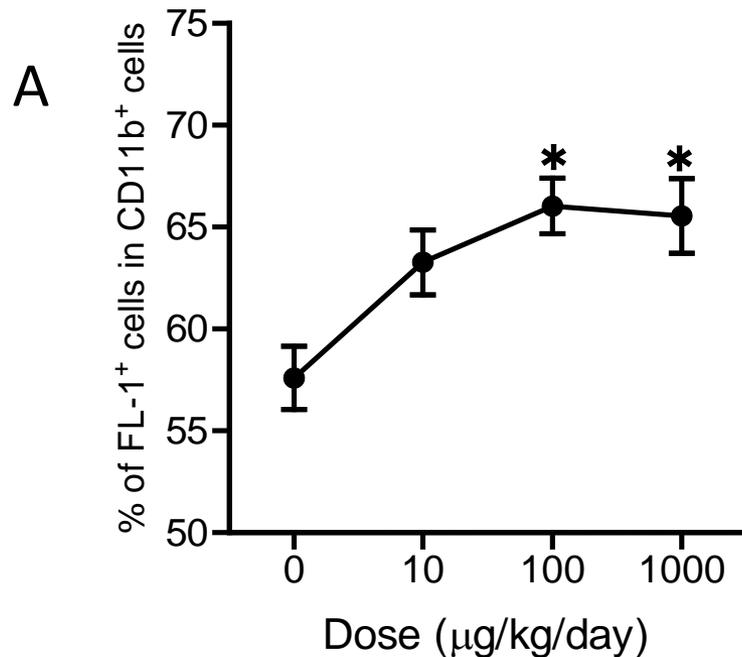


Fermented-flour extract

—Fermentation of flour with *P. agglomerans*—



Orally administered LPS augments phagocytosis through TLR4 dependent pathways.



(A) PECs derived from C3/HeN mice after orally administered LPS were incubated with *Escherichia coli* (K-12 strain) BioParticles conjugated with Alexa Fluor 488. (B) PECs derived from C3H/HeN and C3H/HeJ mice after orally administered LPS were incubated with latex beads. Peritoneal macrophages were stained with CD11b Ab and phagocytosis was evaluated by detecting CD11b and Alexa 647 double-positive cells using a Becton Dickinson FACSCalibur. Data were analyzed using FlowJo software. Data are presented as the mean \pm SEM from five mice and are from at least three independent experiments (one-way ANOVA (A), and two-way ANOVA (B) with Bonferroni post hoc test; $p < 0.05$)

パントエア菌糖脂質LPSの応用例

成团泛菌糖脂质LPS的实际应用

・畜水産養殖飼料 畜水产养殖饲料

- ・ 国内2社に独占許諾 独
家授权日本国内2家公司
- ・ 欧州許諾 授权
欧洲



・ペット用食品 宠物用食品

- ・ 国内2社に許諾中
日本国内2家公司授权中



・機能性食品 功能性食品

- ・ 国内18社に許諾
已授权日本国内18家公司



・スキンケア製品 化粧品 护肤品

- ・ 国内23社に許諾
已授权日本国内23家公司

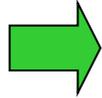


・植物用肥料 植物肥料

- ・ 香川県農業試験場と研究開発中
与日本香川县农业试验场合作研发中

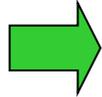
Safety

for Feedstuff
(Somacy-S)



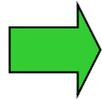
2 kinds of safety test had been done based on valuation standard for safety in feedstuff (Japan).
Growth test using young chicken and fish,
Approved as feedstuff material
by “Ministry of agriculture, forestry and fisheries”
in Japan (2004)

for Pet food
(Somacy-P)



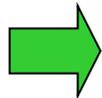
Appointed residual pesticides, additive, and mold toxin
are checked to confirm to be negative.

for Food
(Somacy-F)



4 kinds of safety test had been done.
Reverse mutation, Chromosomal abnormality, Single
dose toxicity (acute), Repeated dose toxicity (28days)
400 kinds of residual pesticides has been checked and
shown to be negative.

for Cosmetics
(Somacy-C)



9 kinds of safety test had been done.
Reverse mutation, Chromosomal abnormality, Single
dose toxicity (acute), Skin irritation (Single
exposure) , Ocular irritation, Skin sensitization study,
Skin phototoxicity study, Skin photosensitization study.
※INCI-No : 7979

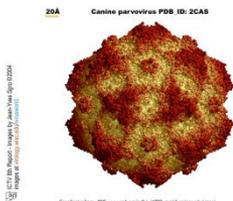
LPSの犬パルボウイルス感染症に対する効果

LPS對於犬细小病毒感染症的效果



パルボウイルス感染症とは

犬细小病毒感染症是什麼？



petrepublicthailand.com

Symptoms of Dog Parvovirus

From the exposure to the parvo virus, the incubation period before symptoms show, can be anywhere from 2 or 3 days, and as long as a week or more.

While other symptoms may be present, the main symptoms of Canine Parvovirus are as follows:

Lethargy, Depression or Loss of Appetite:

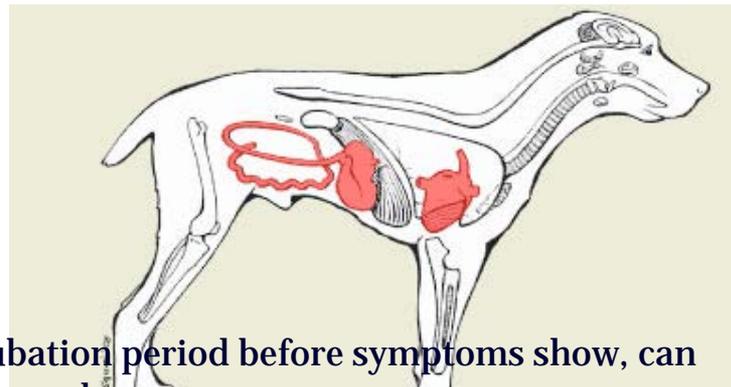
A puppy or dog which is afflicted with Parvo will display signs of lethargy or depression, mainly due to fluid loss. The parvo virus which attacks the gastrointestinal tract leads to a damage of the intestines and an inability for the puppy or dog to absorb fluids. An inability to digest food or fluids may also result in the animal having no appetite. Your puppy or dog may also have a high fever.

Vomiting

With the intestines beginning to be damaged, vomiting is likely to occur. The vomiting of the puppy or dog will likely lead to further dehydration.

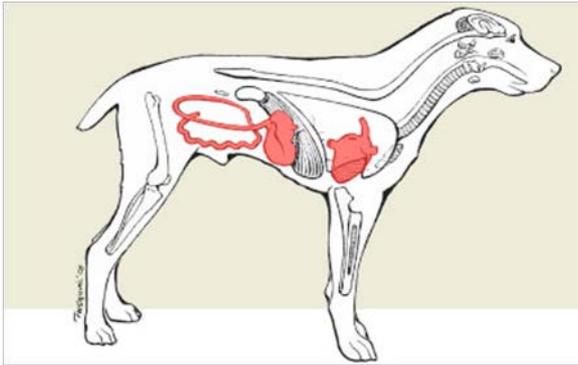
Diarrhea

A clear sign that something is wrong with your pet, is diarrhea. In the early stages of parvo, the diarrhea is likely to be extremely smelly. As the parvo virus infection progresses, the diarrhea is likely to be mixed with blood. In its later stages, following a break down of the intestinal system, the diarrhea will be mainly blood.



診断の実際

诊断的实际状况



Observation of characteristic symptoms

Lethargy
Depression or Loss of
Appetite
Vomiting
Diarrhea
Fever
Paine
Anemia
Dehydration

Detection of antigen by built-in kit



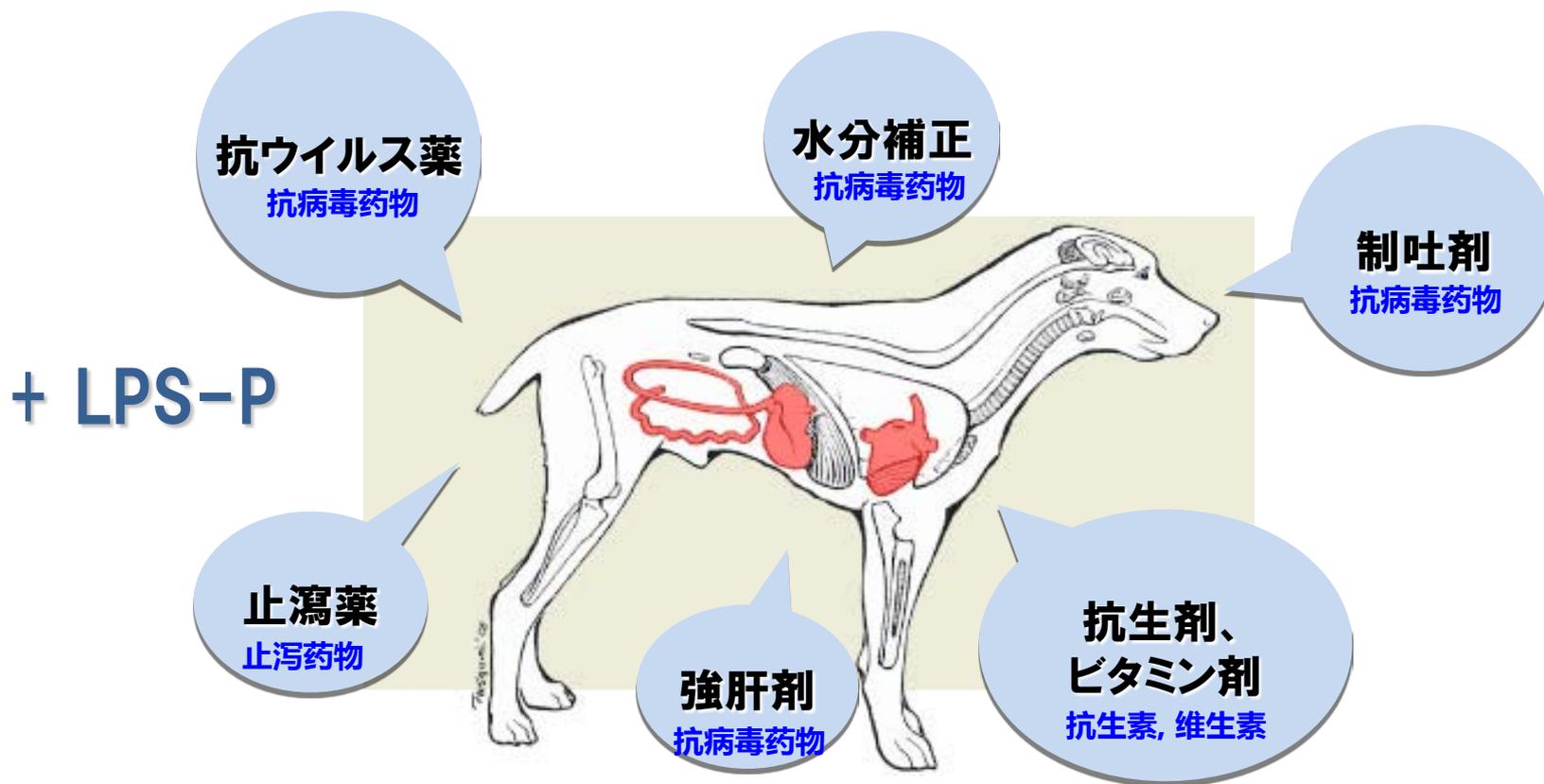
The gene detection by PCR testing



診断の実際

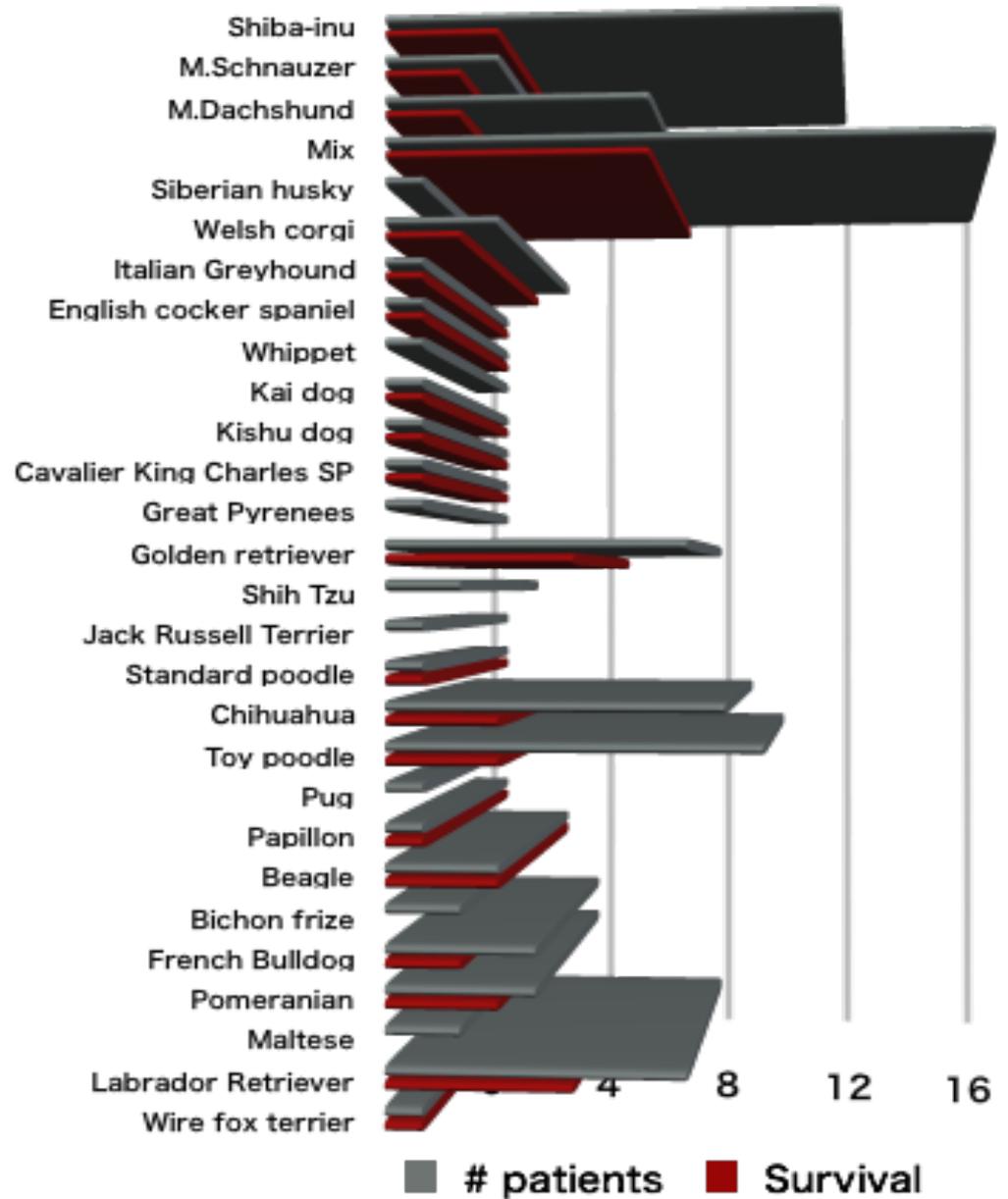
诊断的实际状况

The conventional method of treatment for canine parvovirus infection



Chapter 1 :
 106 CPV patients hospitalized in
 from November 2010 to
 December 2012

The dogs were hospitalized
 strains are shown in figure.



Chapter 2 :

Data analysis result of 85 cases was choice from 106 case by the reason why the biological profile is clear

① Summary of Profile of 85 cases

items	Age (day) at admission	Treatment days	White blood cell count of first test($\times 10^2/\mu\text{L}$)
Mean	62.87	7.31	108.41
Max	141	19	308
min	34	1	9
\pm SE	17.29	5.34	66.94

InterCat / rFeIFN- ω

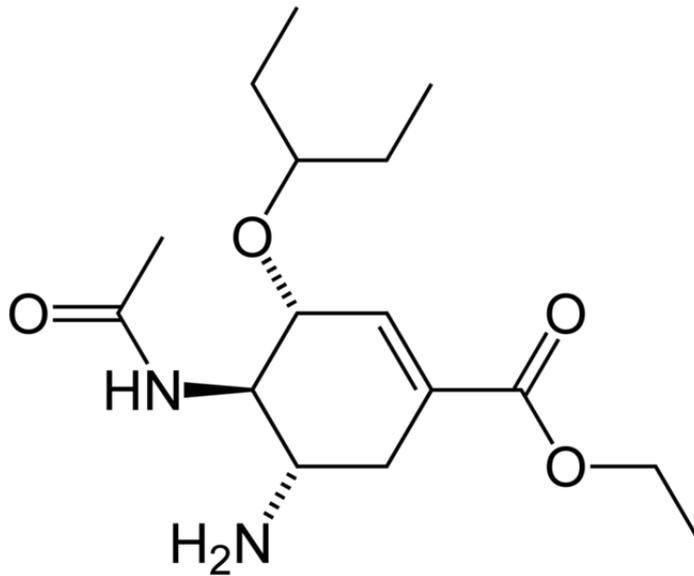
Increase 2', 5'-oligoadenylate synthetase activity



The only drug is recognized as a medicine against canine parvovirus infection in Japan

IFN- ω is secreted from white blood cells in the local tumor or virus infection

Tamiflu / Oseltamivir



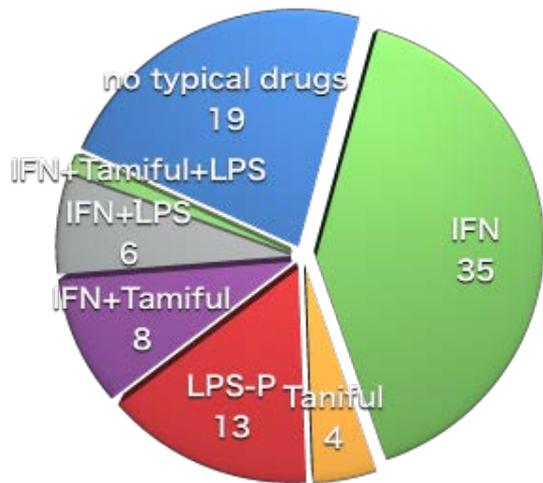
Neuraminidase inhibitor

LPS-P / LipoPolySaccharide of *Pantoea* bacterium

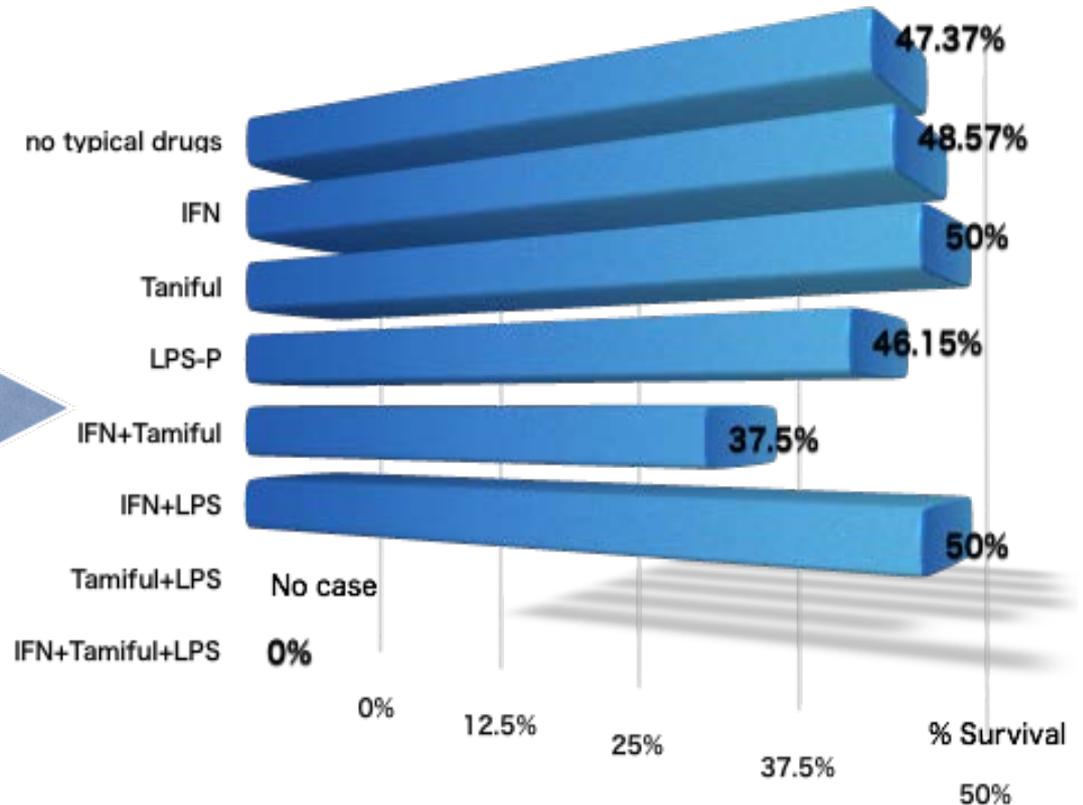


代表的な薬物による治療成績の比較

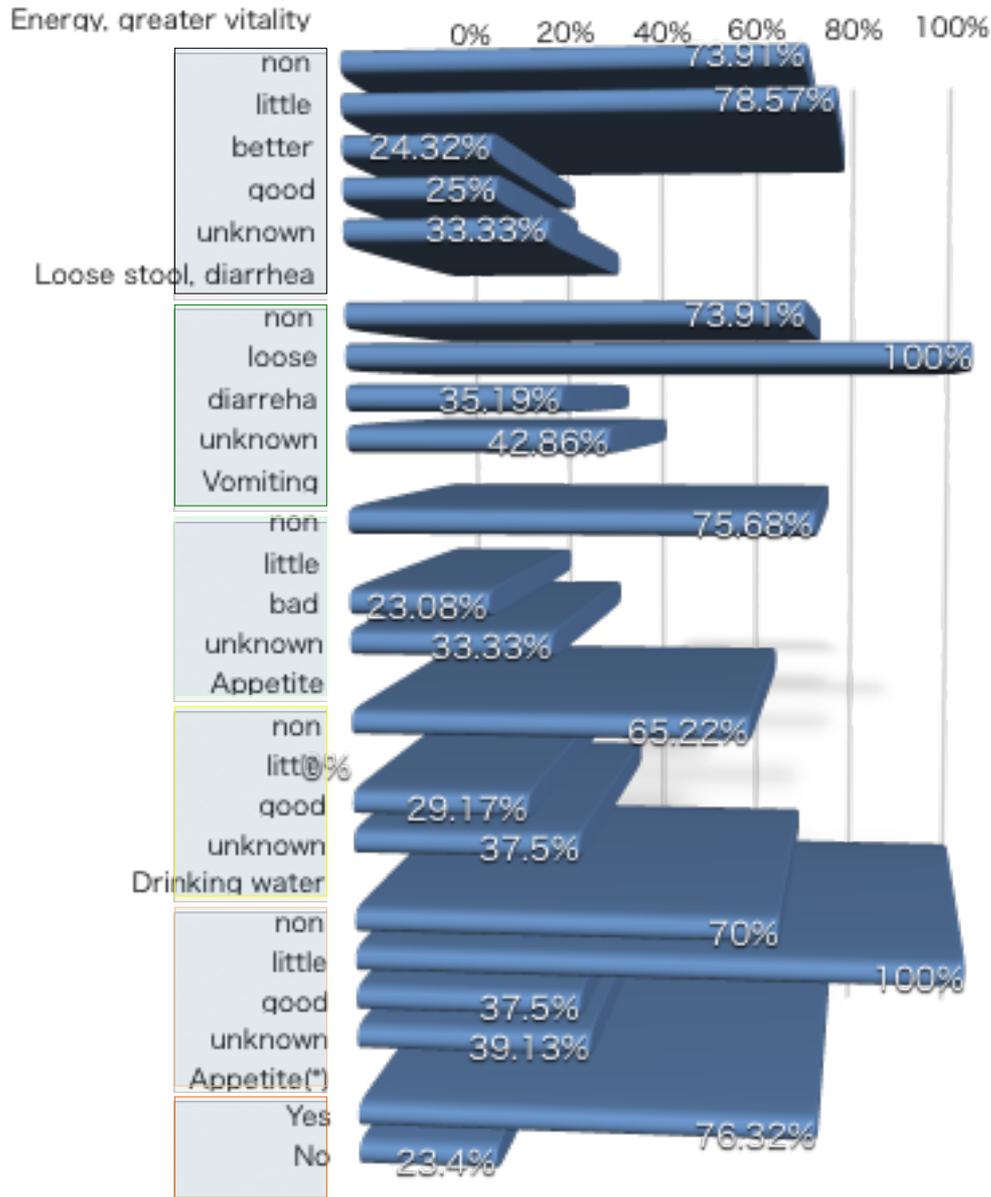
各種代表药物的治疗效果比较



Number of cases of typical treatment



Survival rate of typical treatment case



入院時の主要臨床 症状と生存率の関係

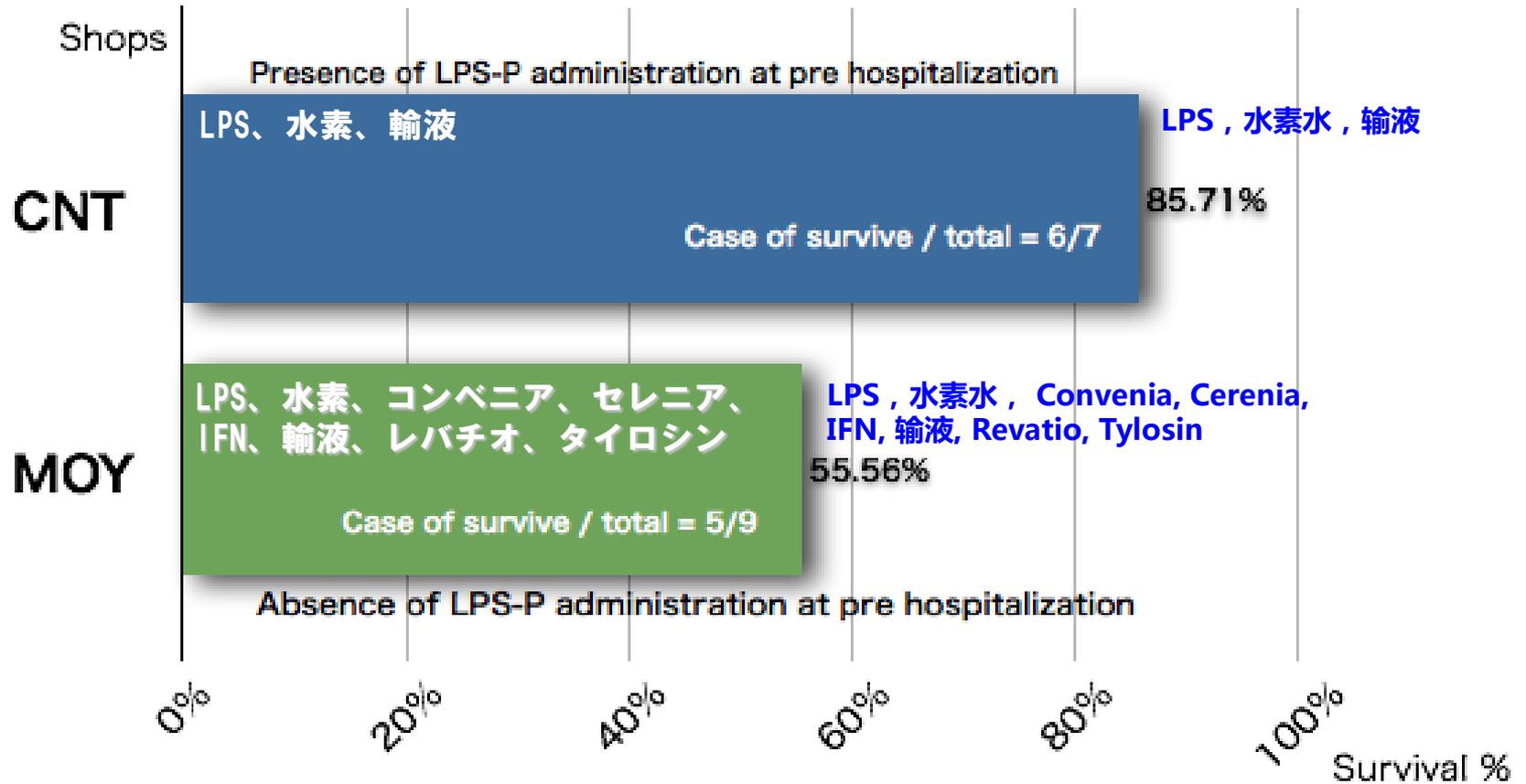
入院时主要临床症状与生存率的关系

What parameter divided it's
life or death under the
clinical symptoms

(*) The feeding immediately after admission, was set to "Yes feeding" what you ate

入院前のLPS使用の有無と生存率との関係

入院前是否使用LPS与生存率的关系



Obtained Informations

The major symptoms to be reduce, or not see .

主要な症状が軽減されるもしくは発現しない
主要症状减轻或是没被发现

Patient's quality of life during treatment has improved.

患者の”QOL”が向上する
改善患者的QOL

Individual to die is reduced, the survival rate went up.

死亡例が減り、生存率が向上する
死亡例减少，生存率改善

多くの人がパルボウイルス感染症であったことを疑う
疑是犬细小病毒感染感展症的人很多

What is Mechanisms of action?

LPS-P

マクロファージを活性化し、
様々な生体由来物質（サイトカイン）を
誘導し、抗ウイルス状態にする
活化巨噬細胞、诱导各式各样的生物分子
(細胞因子)至抵抗病毒状态

CPVの標的となる細胞に取り込まれ、
瞬時に抗ウイルス状態にする？

抓取以CPV为目标的细胞,
瞬间进入抵抗病毒状态？



炎症性変化を惹起することで、
ウイルスによる細胞障害のじゃまをする？
因引起炎症性变化，可以阻扰病毒造成的细胞障碍

脂質に、多分子の糖鎖が結合した構造をとる
比較的大きな物質であるため、直接ウイルスに作用する？
脂质是被多分子的糖链所结合的结构,相较之下
是一个比较大的物质，可直接对病毒作用

NK細胞を活性化し、ウイルス感染細胞を除去
NK細胞を活性化し、ウイルス感染細胞を除去

For specific usage

***If you think “strange” even a little,
LPS-P for the time being!***

***Loss of appetite
Or abnormal color of loose stool, the stool,
unusual odor
Diarrhea
And vomiting***

Administration Method :

- 1 tablet in weight 5kg***
- Once a day***

知的財産権

入院前是否使用LPS与生存率的关系

発明等名称 发明名称	醗酵及び培養方法、植物醗酵エキスの製造方法、植物醗酵エキス、 植物醗酵エキス末並びに該植物醗酵エキス配合物 发酵和培养法,植物发酵提取物的制造方法,发酵植物提取物與其提取物粉及衍生物
出願日 申請日	2004/9/22
出願番号 申請号	PCT/JP2004/013812 (日本、米国、オーストラリア、インドネシア、 イスラエル、フィリピン、ロシア、シンガポール権利化済み) (已在日本,美国,澳大利亚,印尼,以色列,菲律宾,俄罗斯,新加坡等取得專利)
出願人 申請人	柚源一郎、有限会社バイオメディカルリサーチグループ
発明者 发明人	柚源一郎、河内千恵、稲川裕之、西澤孝志、高橋幸則

発明等名称 发明名称	パルボウイルス症の予防又は治療剤 细小病毒病的预防或治疗药
出願日 申請日	2013/11/13
出願番号 申請号	PCT/JP2007/054094
出願人 申請人	大川博、加藤明久、自然免疫応用技研、BMRG
発明者 发明人	加藤明久、大川博、河内千恵、稲川裕之、柚源一郎

パントエア菌LPSの癌に対する効果

成団泛菌LPS對於癌症的效果



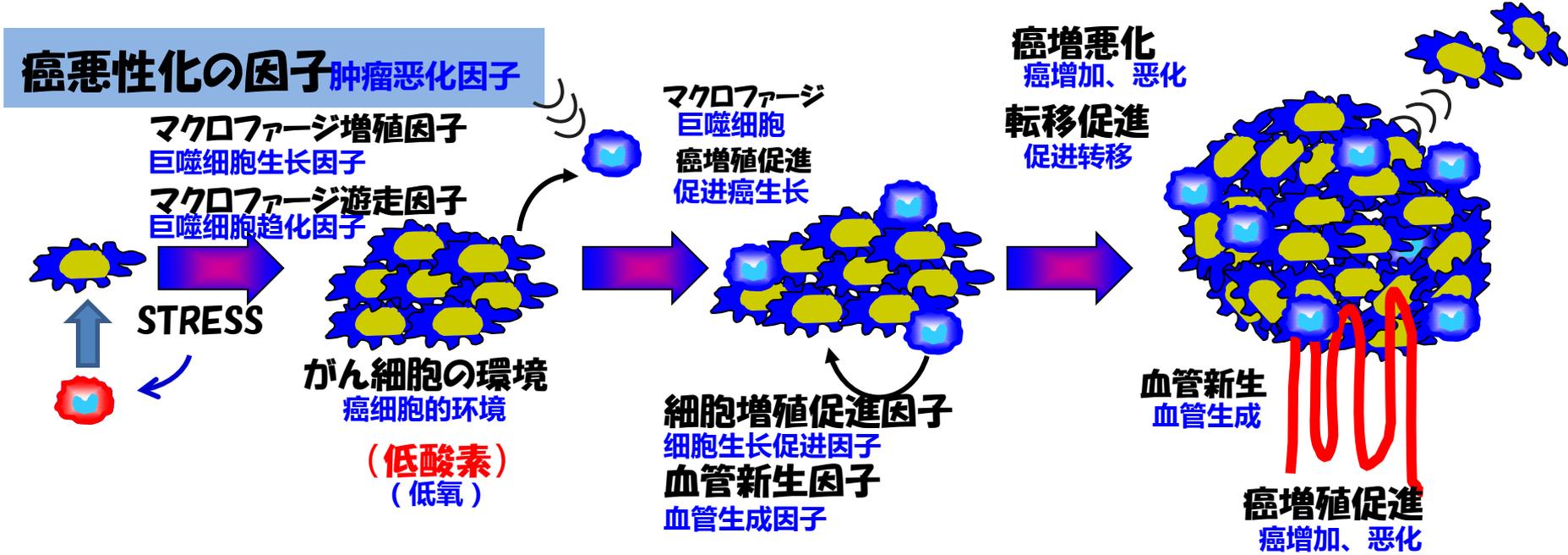
炎症の波：異物排除と創傷治癒

炎症的波浪：异物取出与伤口愈合



腫瘍組織マクロファージ (TAM) の一般的イメージ

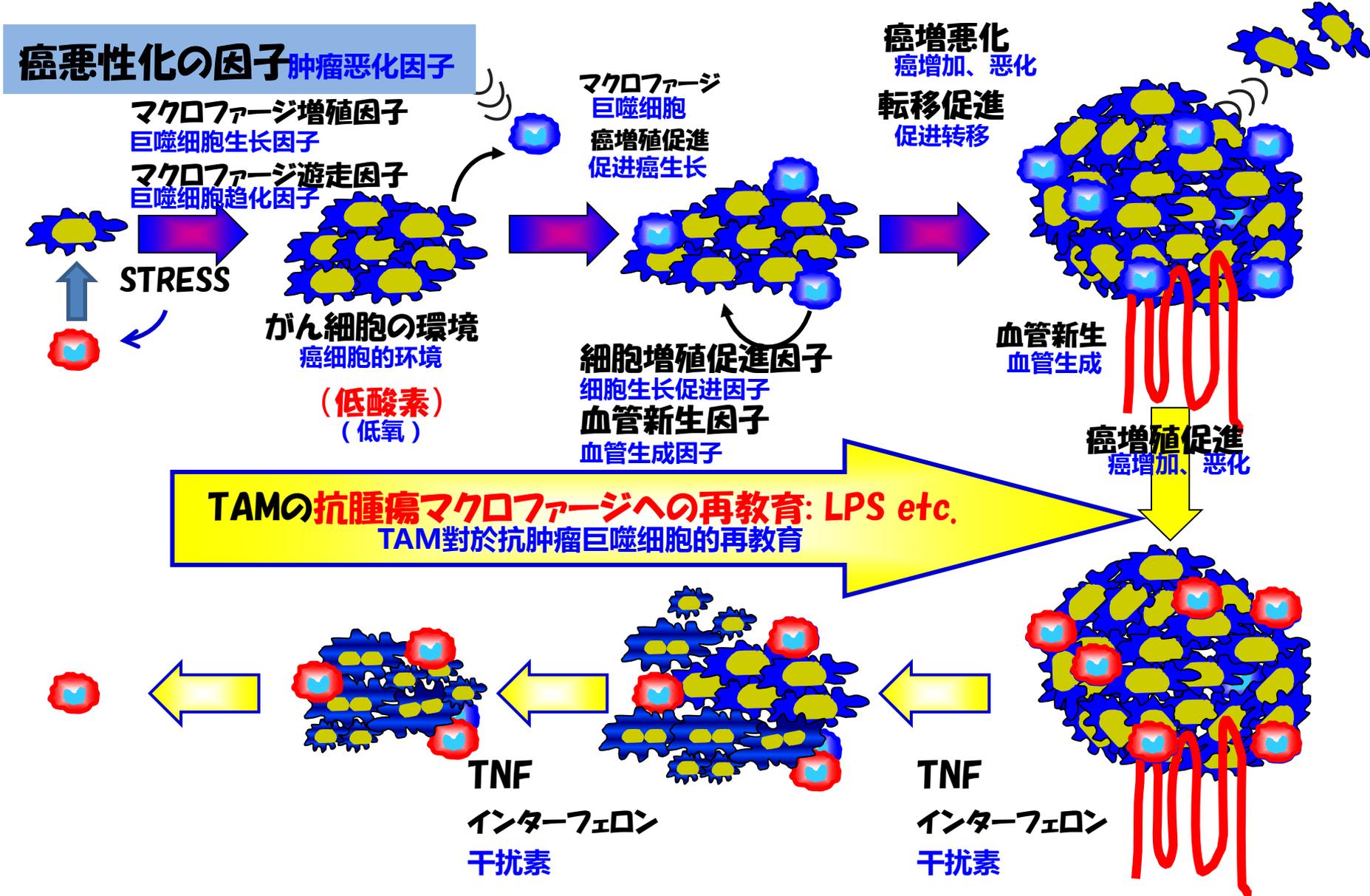
肿瘤相关巨噬细胞的一般印象



M2型マクロファージ
M2型巨噬细胞

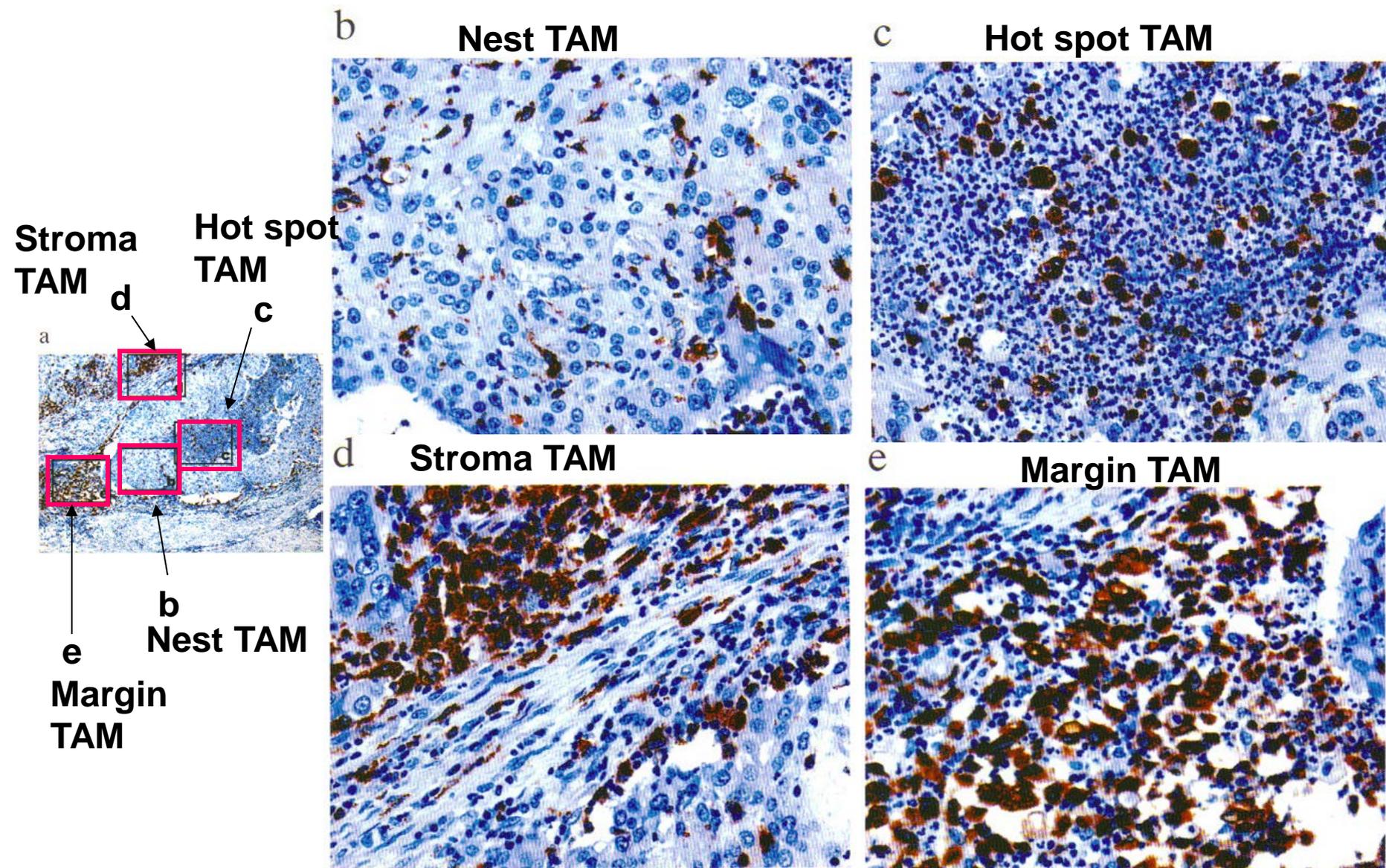
腫瘍組織マクロファージ (TAM) の一般的イメージ

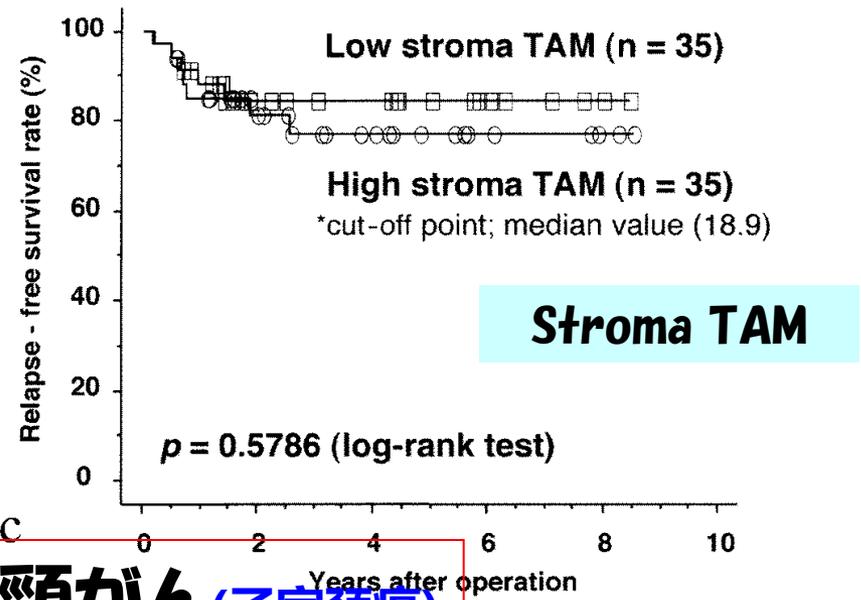
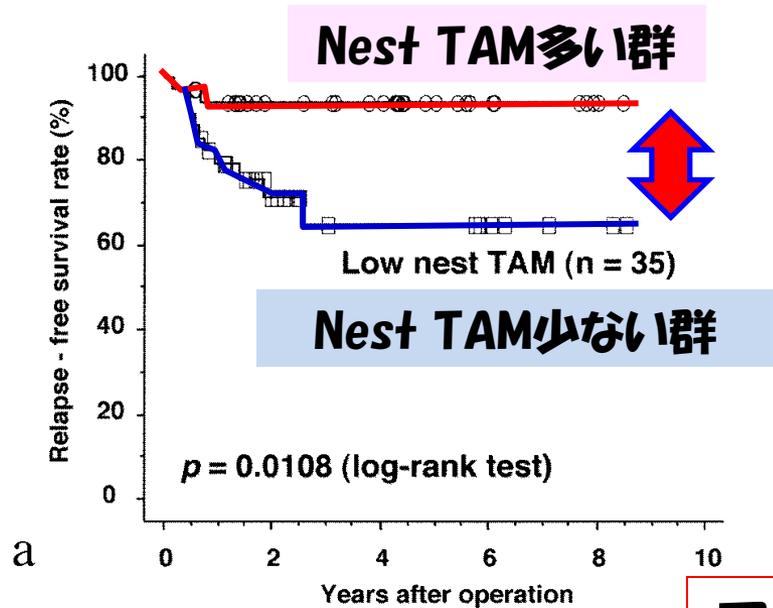
肿瘤相关巨噬细胞的一般印象



子宮頸がん組織中のマクロファージ (抗CD68)

子宫颈癌组织中的巨噬细胞 (抗CD68)





子宮頸がん(子宮頸癌)

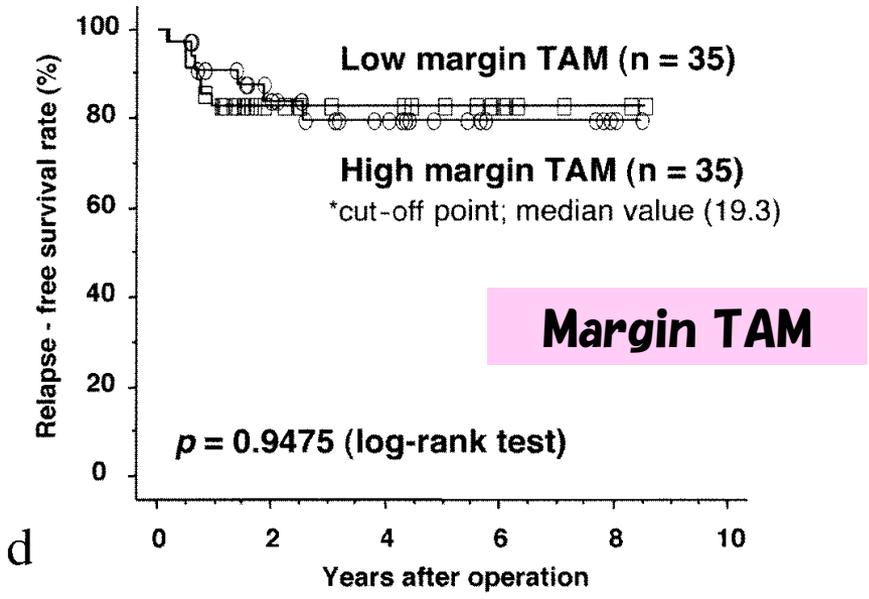
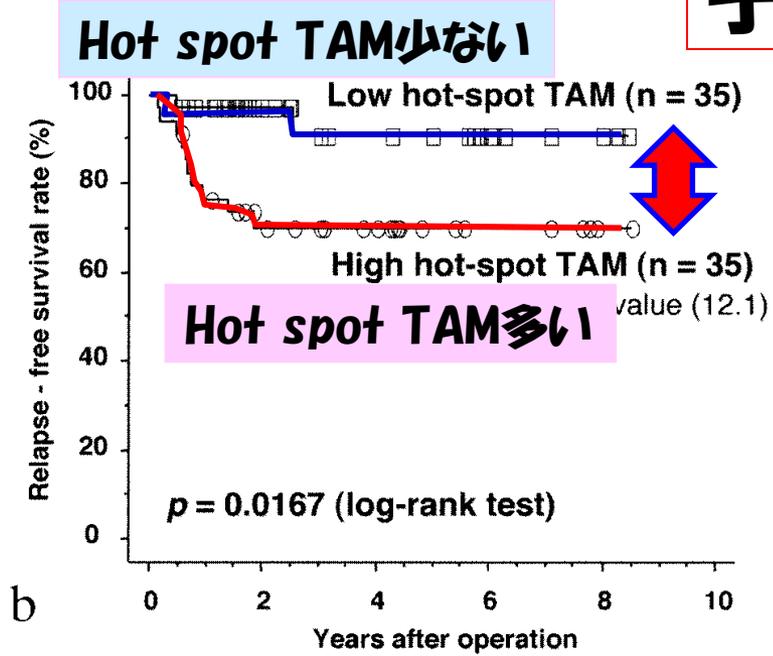


Figure 3a-d. The Kaplan-Meier curve is a step-function that indicates the estimated percentage of relapse-free patients at various times after surgery.

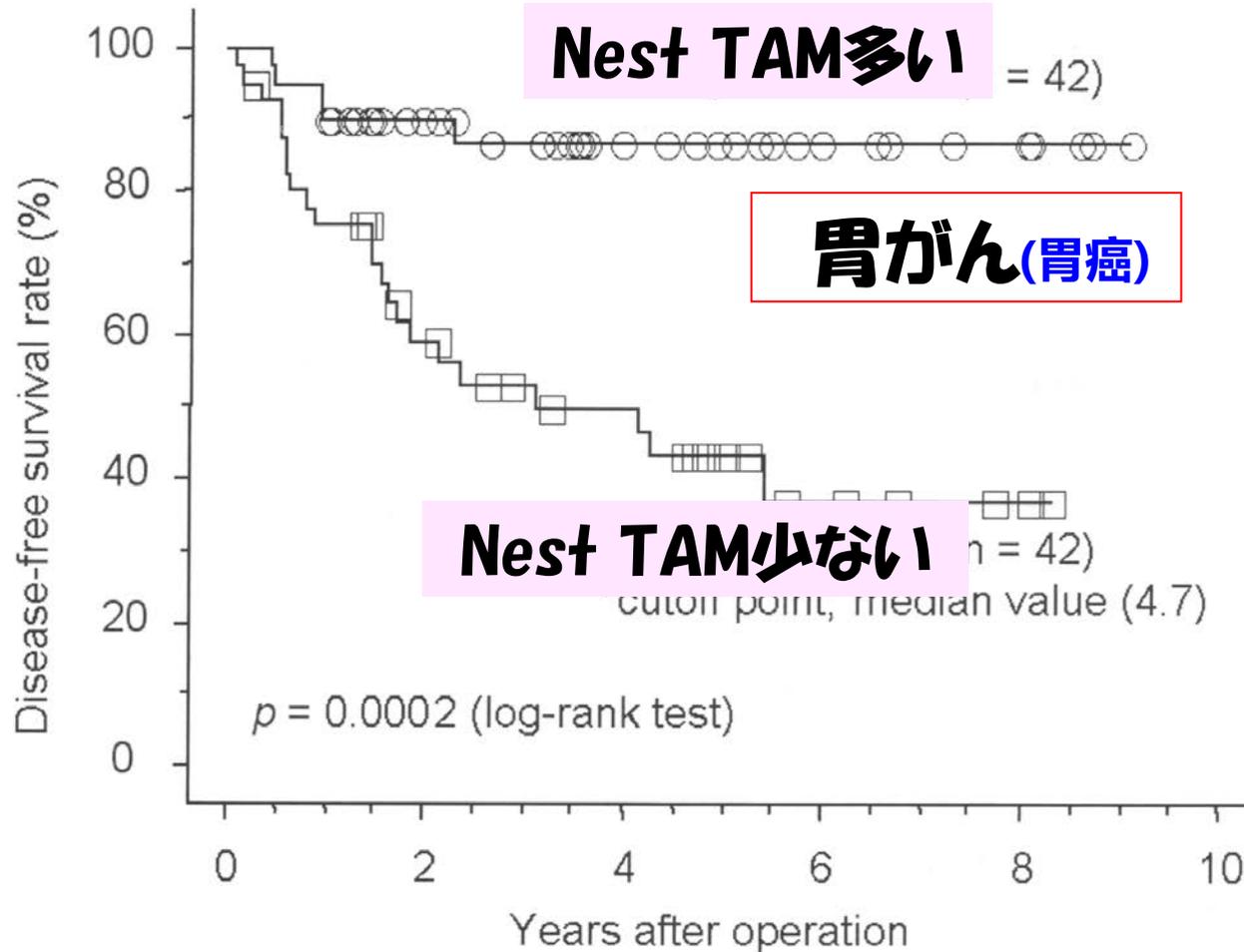


Figure 4. Comparison of disease-free survival between patients with CD68-positive cells within cancer cell nest < 4.7 versus ≥ 4.7 .

Ohno, S., et al.. Anticancer Research, 23, 5015-5022 (2003).

その他の論文

Colorectal cancer: Funada et al. Oncol. Resp. 10: 309-313 (2003)

Non-small-cell lung cancer: Welsh et al. J. Clin. Oncology 23: 8959-8967 (2005)

癌組織にいるマクロファージ (TAM) の特徴

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的特征

癌局所には二種類のマクロファージがいる。

肿瘤相关巨噬细胞可以分成两种类型。

がん細胞を排除しているM1型マクロファージ

排除肿瘤细胞的M1型巨噬细胞

→がん細胞を日々排除している

每天排除癌细胞

がん細胞の増殖進展を補助するM2型マクロファージ

协助癌细胞增加的M2型巨噬细胞

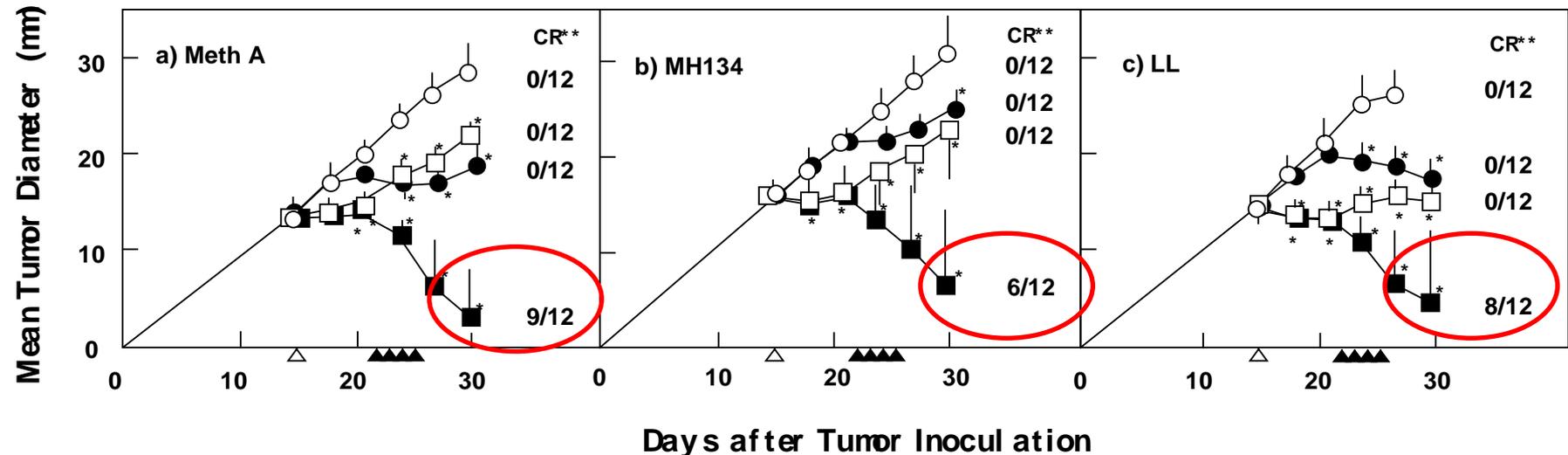
→M2型マクロファージをM1型に変えられれば治療可能

如果可以让M2型巨噬细胞转变为换成M1型有助於治疗

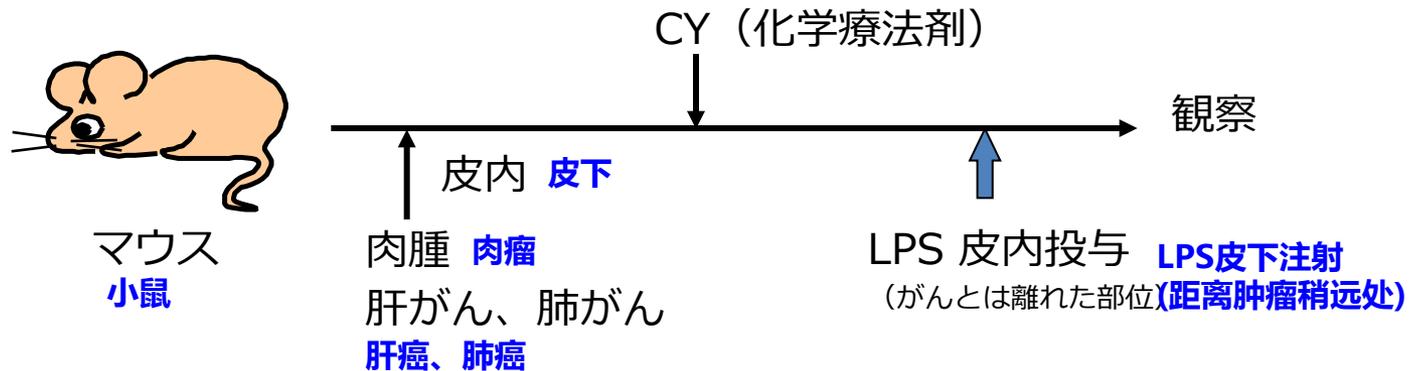
パントエアLPSのマウス担がんモデルの効果

成団泛菌LPS荷瘤小鼠模型的抗肿瘤效果

Inagawa et al. Anticancer Res, 17: 2153-2158 (1998)



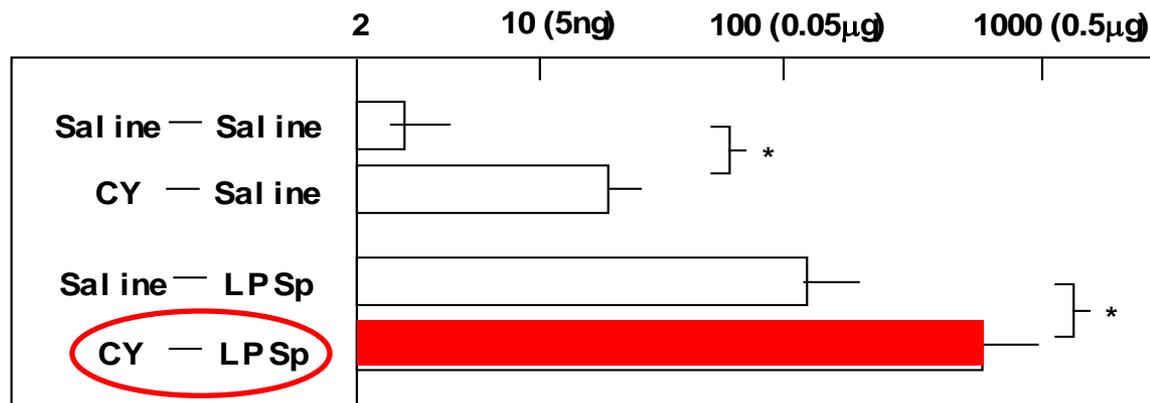
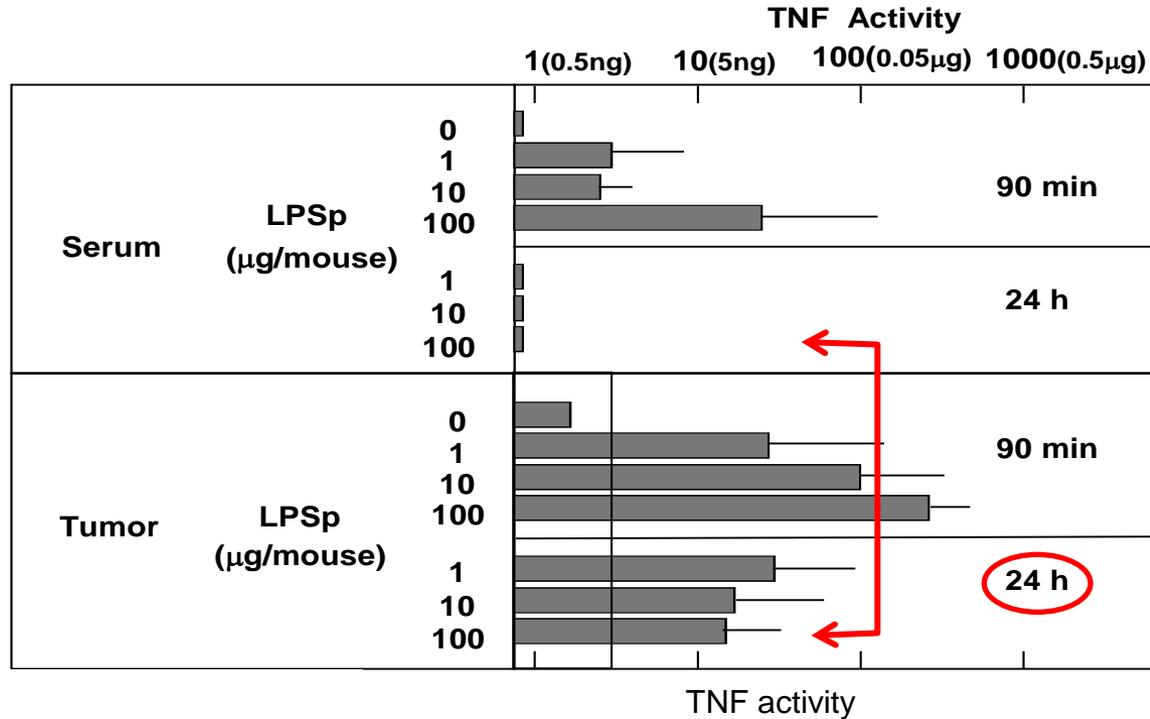
マウスに各がん細胞を皮内に移植し、2週間後にCY (150mg/kg iv) し、その1週間後にLPSを皮内投与した。
 在小鼠皮下注射各种癌细胞，两周后CY (150mg/kg iv)，一周后再静脉注射低分子LP。



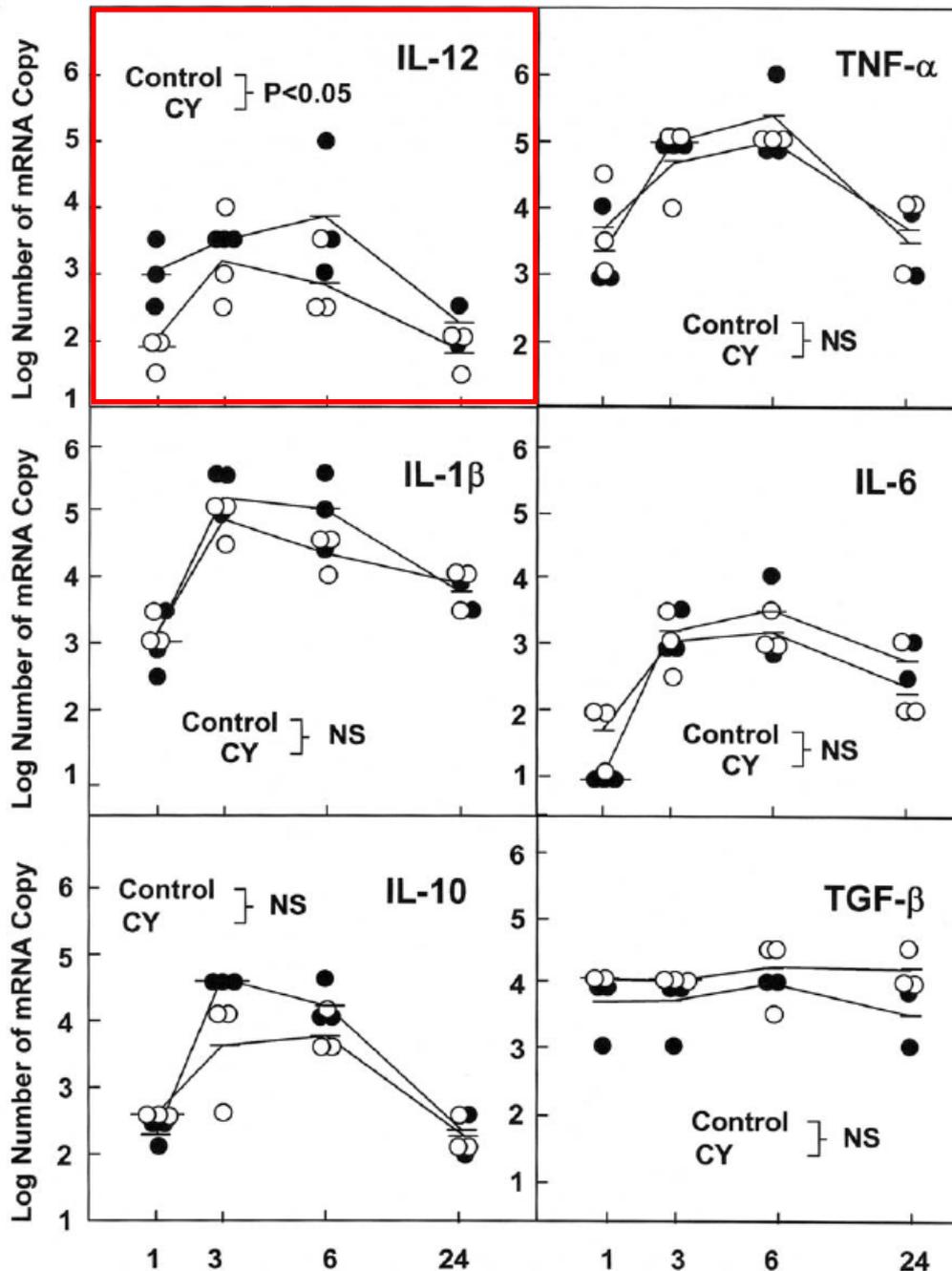
パントエア菌LPS皮内投与でM1型マクロファージの誘導、CYとの併用でM1が増強される。

Inagawa et al. Anticancer Res, 18: 3957-3964 (1998)

透過成團泛菌LPS的皮下注射誘導M1型巨噬細胞，与CY的並用使得M1增強。



Meth A皮内移植モデルを用いて、LPS皮内投与後に、採血した。また、Meth Aを採取し、腫瘍内TNF濃度を測定した。使用MethA皮下移植模型，皮下注射LPS之後採取其血液。另外採取MethA，測量肿瘤內的TNF浓度。



マウスに各がん細胞を皮内に移植し、2週間後にCY (150mg/kg iv) し、その1週間後に低分子LPS (ONO-4007) を静脈内投与した。

在小鼠皮下注射各種癌細胞
 两周后CY (150mg/kg iv) ,
 一周后静脈注射低分子LPS (ONO-4007)。

腫瘍組織からRNAを抽出し、semi-quantitative RT-PCRを行い、mRNAコピー数を定量化した。

从肿瘤组织中提取RNA，
 并进行半定量RT-PCR，
 推测mRNA数量。

IL-12がCY投与により有意に誘導が增強されていた。
 CYによりM1 (Th1) 型が增強された可能性が示唆された。

IL-12受到投與CY的誘導而明顯的增強。
 也發現M1 (TH1) 型可能因為CY而增強的可能性。

LPS (糖脂質) のマウス肺がんの局所投与効果

糖脂質的肺癌小鼠模型局部用药效果

細胞増殖抑制作用の評価

細胞増殖抑制作用の評価方法

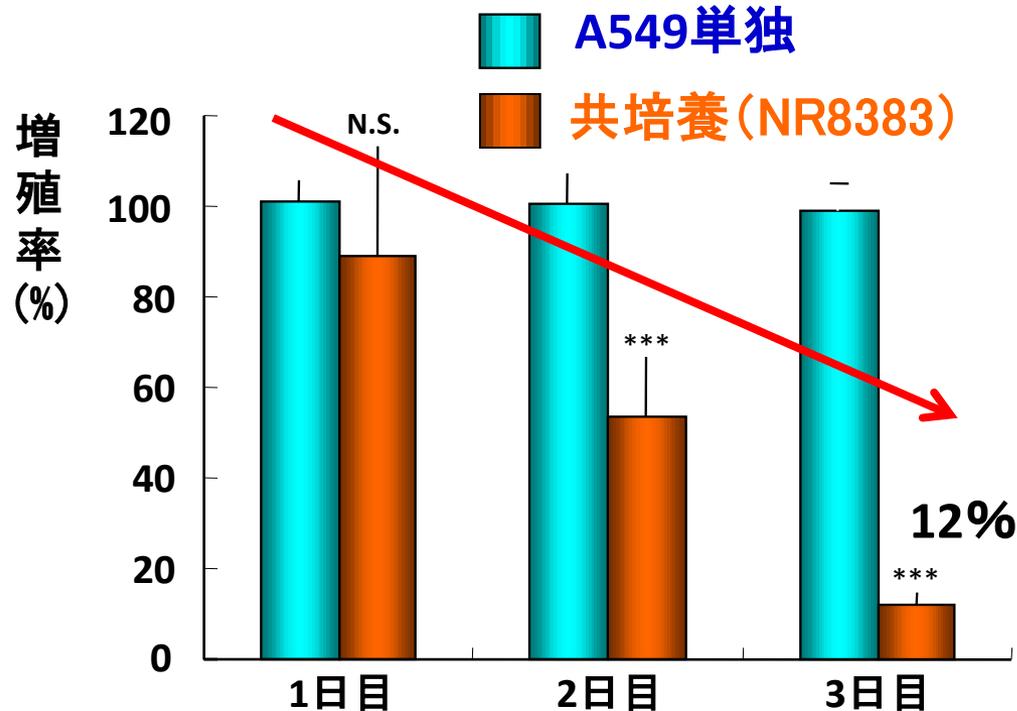
A549 : NR8383 = 1: 10

LPS (-) : LPS未処理

LPS (+) : LPS 1 μ g/ml

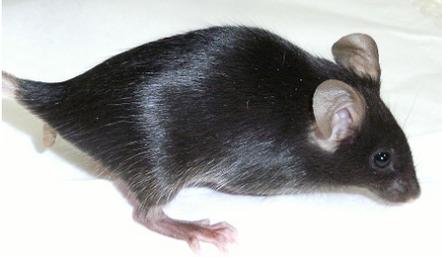
A549の増殖評価

$$\text{増殖率 (\%)} = \frac{\text{LPS (+) の増殖指数}}{\text{LPS (-) の増殖指数}} \times 100$$



LPSの経肺投与による肺がん治療の可能性

使用LPS肺部给药進行肺癌治疗的可能性

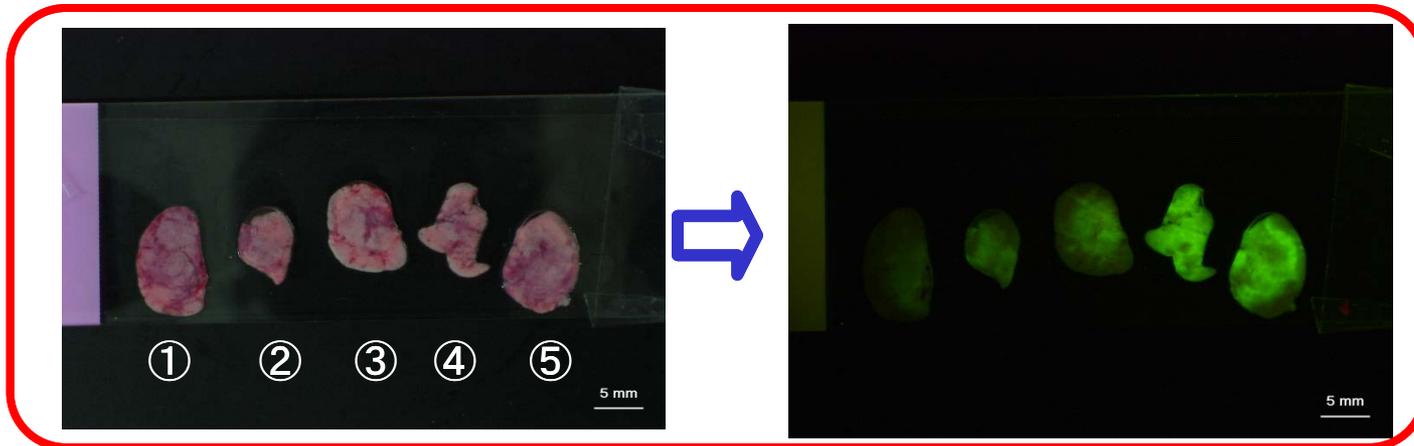


MicroSprayer® Model IA-1C (PennCentury)

経肺投与LPSの肺分布

LPS肺部给药的分布

LPS



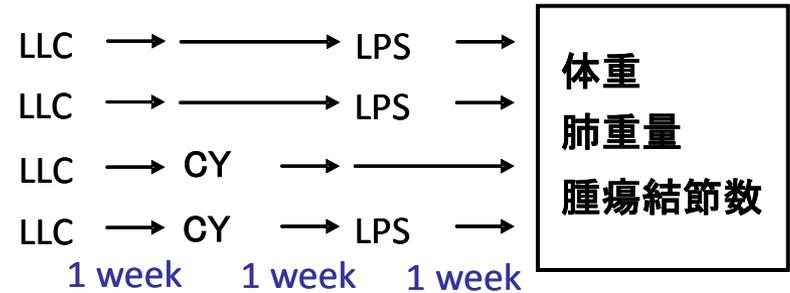
①左葉 ②右上葉 ③右中葉 ④右副葉 ⑤右下葉

①左叶②右肺上叶③右肺中叶④右肺複叶叶双翼⑤右肺下叶

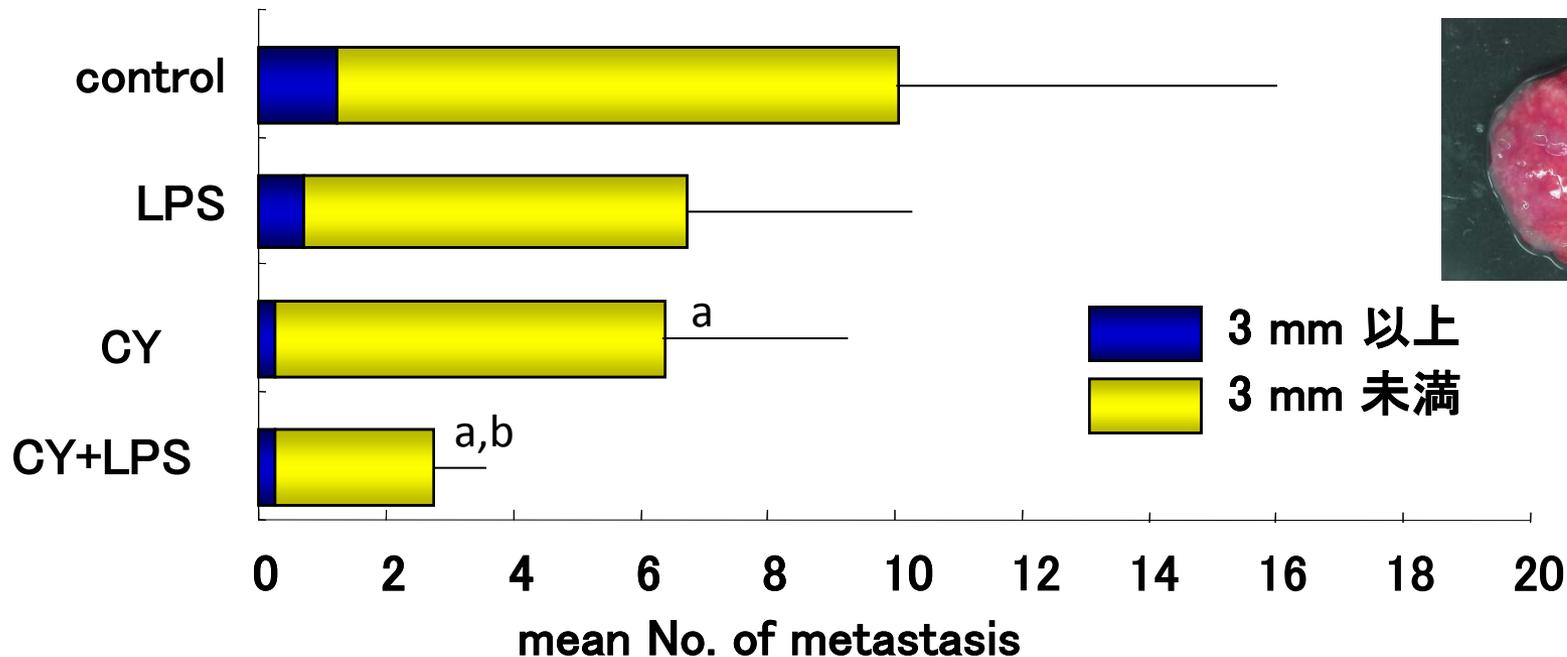
Antitumor effect of combination therapy of CY iv + LPS it

Pre LPS(10 ng/head, i.v.) LLC(4 × 10⁵ cell/head, i.v.)
 CY(100 mg/kg, i.p.) LPS(9 μg/head, i.v.)

	肺重量	腫瘍結節数
control	0.20 ± 0.06	10.06 ± 5.98
LPS	0.21 ± 0.06	6.72 ± 3.46
CY	0.16 ± 0.02 ^a	6.38 ± 2.77 ^a
CY + LPS	0.17 ± 0.03	2.75 ± 0.71 ^{a,b}



mean ± S.D. (n=8~18) vs control (a: P < 0.05), vs CPA (b: P < 0.05)

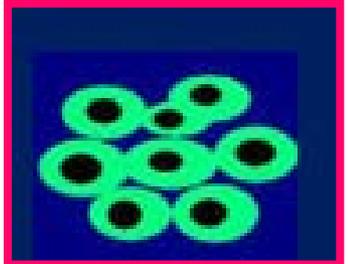


メラノーマ担癌マウスモデルによる抗腫瘍効果

黑色素瘤荷瘤小鼠模型的抗肿瘤效果

マウス

实验小鼠



B16 メラノーマ B16黑色素瘤小鼠模型
 2×10^5 cells/head 腹腔内投与

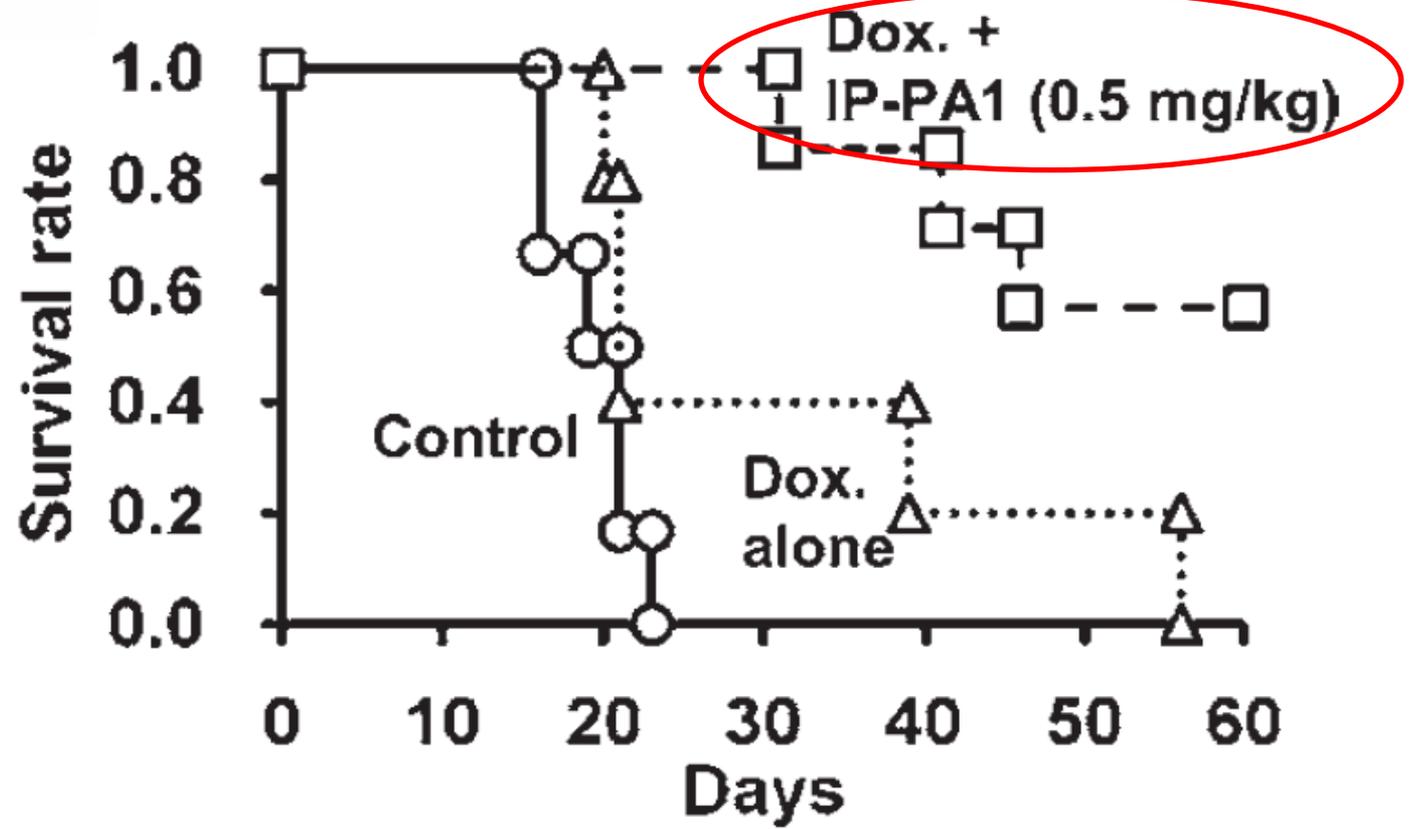
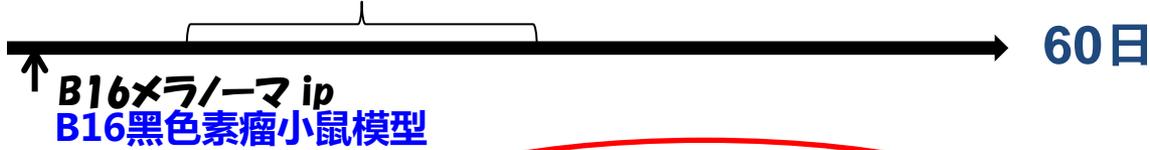
生存日数:
19.0 ± 1.2 日

メラノーマ担癌マウスモデルによる抗腫瘍効果

黑色素瘤荷瘤小鼠模型的抗肿瘤效果



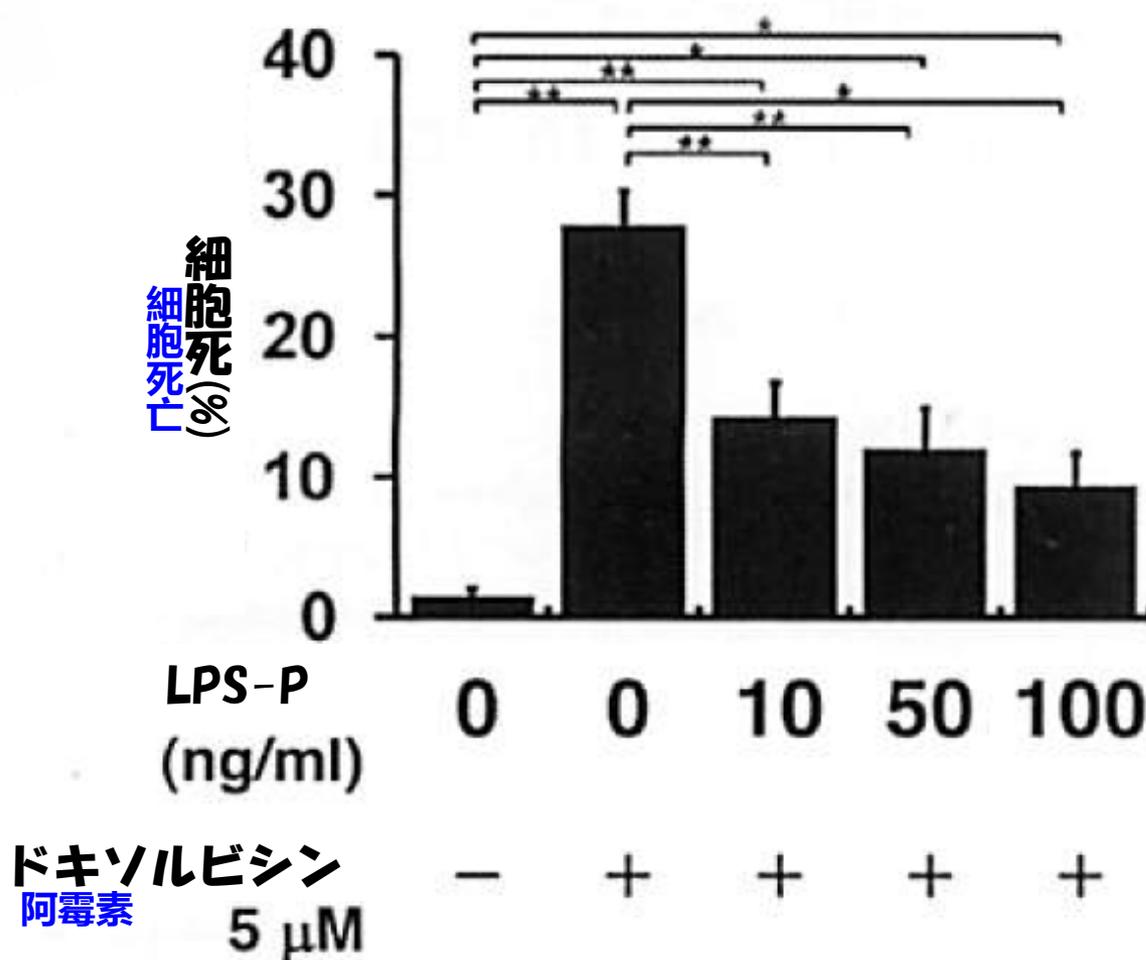
ドキシルビシン(阿霉素) 0.1 mg/kg 腹腔内投与 隔日
IP-PA1 0.5mg/kg 経口投与 毎日



抗癌剤による細胞死に対するLPS-Pの抵抗性

LPS-P對於使用抗癌藥物造成細胞死亡的抵抗性

LPS-Pは制がん剤によるマクロファージの細胞死を防御する。
LPS-P可以防御抗癌藥物造成的巨噬細胞死亡。

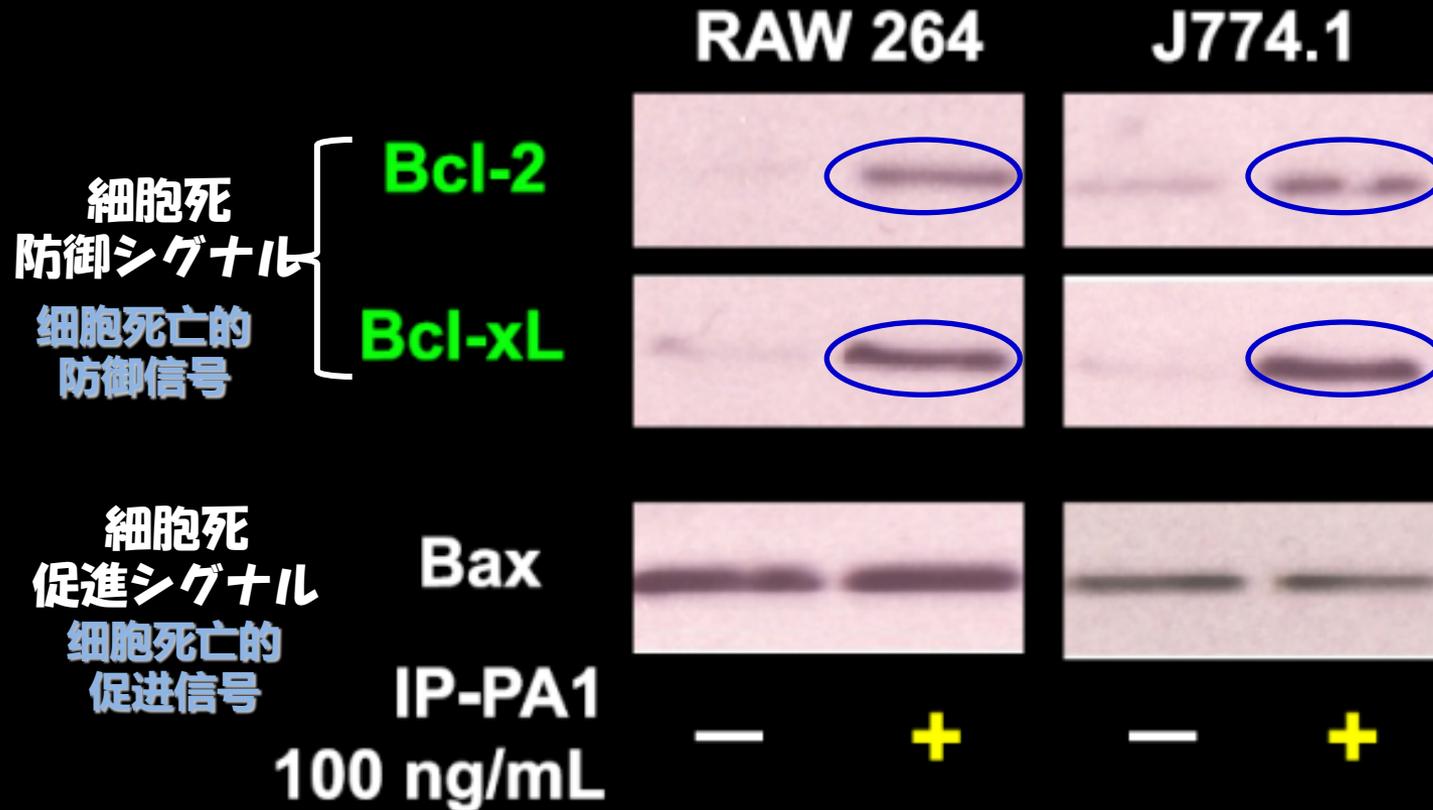


抗癌剤による細胞死に対するLPS-Pの抵抗性

LPS-P對於使用抗癌药物造成细胞死亡的抵抗性

細胞死防御シグナルの誘導で
マクロファージの細胞死を保護

在防御细胞死亡的信号诱导之下
保护巨噬细胞避免造成细胞死亡



癌治療に対するLPS投与の有用性

使用LPS治療癌症的有用性

がん組織のマクロファージは糖脂質で癌排除型マクロファージに誘導出来る (M2からM1への再教育)

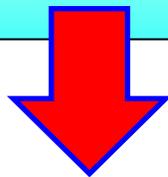
癌组织中的巨噬细胞可藉由糖脂质诱导能排除癌细胞的巨噬细胞 (M2到M1的再教育)

化学療法剤によっては相性がよい (CY, メルファラン)

与某些化疗药物的搭配使用效果好 (CY, 马法兰)

化学療法剤の免疫抑制作用を解除する可能性がある

可能解除化疗药物造成的免疫抑制作用



LPSは癌治療に使える可能性がある

将LPS使用於癌症治疗是有可能的

ご清聴ありがとうございました
谢谢您的聆听

