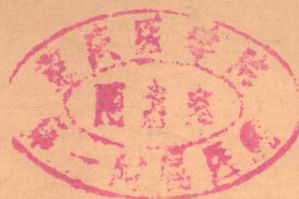


臨床免疫学叢書 10

免疫学からみた腫瘍

畔柳武雄 大高裕一 松橋直
編集



1977年 7月 8日

免疫学からみた腫瘍

〔編集者〕

埼玉医科大学教授 東京医科大学学長 東京大学教授
畔柳武雄 大高裕一 松橋直

〔執筆者〕

塚田 裕 (北海道大学助教授)	白 淵 勇 (弘前大学教授)	張 紹 元 (帝京大学助教授)	田 村 昇 (国立がんセンター研究所ウイルス部室長)
山 本 正 (東京大学教授)	横 路 謙次郎 (広島大学教授)	伊 藤 隆 明 (広島大学原爆放射能医学研究所)	佐 藤 春 郎 (東北大学教授)
三 井 清 文 (東北大学抗酸菌病研究所 外科)	吉 田 孝 人 (浜松医科大学教授)	岡 辺 治 男 (東北大学歯学部助教授)	山 形 敏 一 (東北大学教授)
大 内 栄 悦 (東北大学講師)	折 田 薫 三 (岡山大学講師)	山 田 一 正 (名古屋大学講師)	大 野 竜 三 (名古屋大学第1内科)
今 井 邦 之 (名古屋大学第1内科)	和 田 武 雄 (札幌医科大学教授)	秋 山 武 久 (北里大学教授)	(執筆順)



臨床免疫学叢書 10

医 学 書 院

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

986
P0001

書叢半変良未編

新 編 時 刊 野村胡堂全集
一 冊、高 大 東京大学図書蔵
商 一 冊、付 東京大学図書蔵

<検印省略>

免疫学からみた腫瘍

¥ 6,000

1975年6月1日発行 第1版第1刷

編集者 畔 柳 武 雄
大 高 裕 一
松 橋 直

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金 原 元

東京都文京区 本郷 5-24-3

郵便番号 113-91

電話 (03) 811-1101

三報社印刷・学術写真製版・中田製本

3347-15710-0305

北越製紙/全誌 A-44.5 kg

臨床免疫学叢書

編集

埼玉医科大学教授 畔柳 武雄
東京医科大学学長 大高 裕一
東京大学教授 松橋 直

全10巻



医学書院

書業學苑未來

案 題

銀 角 時 判 醫學博士課程下級

一 冊 高 大 醫學博士課程上級

圖 冊 醫學博士課程

全10卷

1. 免疫学からみた神経系疾患
2. 免疫学からみた心臓脈管疾患
3. 免疫学からみた呼吸器疾患
4. 免疫学からみた消化管疾患
5. 免疫学からみた肝臓疾患
6. 免疫学からみた造血臓器疾患
7. 免疫学からみた腎臓疾患
8. 免疫学からみた内分泌疾患
9. 免疫学からみた結合組織病
10. 免疫学からみた腫瘍

圖書學苑

NEOPLASMAS WITH IMMUNOLOGICAL ASPECT

[書業編]

Edited by

TAKEO KUROYANAGI, M.D.

Professor of Internal Medicine, Saitama Medical School

YUICHI OTAKA, M.D.

President, Tokyo Medical College

TYOKU MATUHASI, M.D.

Professor, Department of Allergology,

Institute of Medical Science, University of Tokyo

© First Edition, June 1975

01 書業學堂出版

IGAKU SHOIN

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

刊行によせて

免疫学叢書の刊行を企画した当時、われわれは一抹の危惧を感じたものであるが、予期した以上の反響があり、非常な好評のうちに全12巻の刊行を無事終了しえた。あらためて免疫学が一般の関心の的となっていることを感じ、正直のところはとっしているところへ、医学書院より、ぜひともこの企画を継続して欲しいとの要請があった。

疾患の病因論ないし病態生理の解明に、生理学的アプローチ、生化学的アプローチなどの他に免疫学的アプローチが大きくクローズアップされるに至ったのは、比較的最近のことである。従来、気管支喘息・枯草熱・血清病などのアレルギー疾患がもっぱら免疫学的アプローチの対象となっていたが、自己免疫理論の確立は免疫学的アプローチの対象となるべき疾患の範囲を大幅に拡大するに至った。ここにおいて、各臓器別に疾患の病因論ないし病態生理の免疫学的アプローチを行なうことを目的に、臨床免疫学叢書全10巻の刊行を企画したしだいである。

“書物に書かれた医学は過去の医学にすぎなく、患者のなかにこそ未来の医学が宿る”という言葉がある。患者の示す些細な臨床症状ないし臨床所見をも見逃すことなく、これに深い洞察を加えることにより、研究のテーマが生まれ、新しい医学の創造が可能となるという意味である。患者のなかに未来の医学をみいだす原動力となるのは、マンネリズムに陥らない新鮮な驚きの気持とともに、先人の研究を熟知することである。臨床免疫学叢書が、たんなる過去の医学に終わることなく、患者のなかから明日の臨床医学をひきだす原動力となることを期待するものである。

本叢書の刊行にあたっては、多数の先生方のご協力をえた。ここに厚くお礼申しあげるしだいである。

1973年5月

編 者

序

過去においては、腫瘍と免疫現象の両者は全く無縁のものと思われていた。その後、動物における腫瘍について実験的に免疫の問題が論じられるようになった。しかし、ヒトの腫瘍が免疫と関連を有することが指摘されるようになったのは、ようやく最近になってからのことである。

病理組織像の上で、腫瘍に対してなんらかの炎症性細胞反応のあることは、古くから観察されていた。しかしながら、この反応がいかなる意義を有するかについては不明であった。また、腫瘍の自然な崩壊・消滅、個体による腫瘍の発育の速度・度合といった現象などについても、単に個体差という程度に考えられていて、それらの機序が深く追究されることもなかった。

近代に至って、腫瘍の発育・進展・転帰には免疫現象が関与するであろうことが強く考えられるようになり、しだいに知見が増加しつつある。すなわち、腫瘍に対する個体の抵抗・免疫反応、腫瘍の抗原性などに関しての研究が、動物のみならずヒトの腫瘍についても進められ、昔は想像もされなかったデータが積み重なりつつある。さらには、ヒトの腫瘍についての診断のみならず治療という臨床面においても、腫瘍の免疫学的知見が応用されようとしている。

また、個体に発生する腫瘍は、自己の細胞・組織が過剰に増殖したものである。したがって、腫瘍における免疫は一種の自己免疫ともいえよう。それゆえに、免疫学において最近最も注目されている自己免疫現象の研究においても、腫瘍免疫は重要な課題とみなされている。

腫瘍の発生論からみると、腫瘍とウイルスの関係も近代的な研究課題である。そしてウイルス腫瘍についても、免疫学的研究が進められており、さまざまな特異抗原が証明されつつある。一方、実験的な悪性リンパ腫におけるごとく、腫瘍発生における免疫機構の役割も知られるようになって

た。

さらには、白血病を含めたヒト腫瘍においては、個体に免疫異常が発生すること、網内系においては、そこに腫瘍が発生した場合には免疫異常が生ずるのみならず、一般の悪性腫瘍が起こった場合に網内系細胞の増殖することなどの所見も判明しつつある。

以上述べたように、腫瘍と免疫の関連は、近代免疫学における最も斬新な課題である。それだけに、今後における豊富な研究テーマを内蔵している。そして、これらは今後の免疫学のテーマとしても、とりわけ難しいものといえよう。

臨床免疫学叢書の最終の巻として「免疫学からみた腫瘍」がとりあげられたことは、それなりの意味があるといえる。

本書は、この方面の第一線研究者の貴重な研究成果が収録されている。この書物が、腫瘍に関する免疫学的研究の今後の発展の原動力となることを信じて疑わない。

1975年5月

大 高 裕 一

目 次

第1章 腫瘍抗原	塚田 裕	1
A. 腫瘍抗原の定義		2
B. 腫瘍抗原の存在を証明する方法		2
1. 動物を用いる方法		2
2. 試験管内における反応を利用する方法		3
3. 免疫組織学的検索法		5
4. 免疫学的検索法		6
5. 種 類		6
6. 移植抗原の細胞内所在		6
7. 抗原の可溶性		7
8. 抗原の化学的性質		7
C. 移植抗原と腫瘍抗原の相互関係		9
D. 腫瘍抗原		10
1. 抗原生成の機序について		10
2. 実験動物の腫瘍抗原		11
3. ヒトの腫瘍抗原		16
第2章 抗腫瘍自己免疫	白淵 勇	25
A. 抗移植性免疫の立場からみた抗腫瘍自己免疫		25
1. 純系動物における腫瘍免疫		25
2. 発生動物における腫瘍免疫		27
3. 同系腫瘍間の交叉免疫		28
4. 同種腫瘍間の交叉免疫		30
B. 血清学的立場よりみた抗腫瘍自己免疫		35
第3章 腫瘍と補体	張 紹元・田村 昇	39
A. 腫瘍と液性抗体		39
1. 液性抗体による移植腫瘍の増殖抑制		40
2. 液性抗体による腫瘍増殖の促進		41
3. unblocking antibody		43
4. antigenic modulation とその類似現象		43
B. 補体学の立場からみた cytotoxic reaction と immunological enhancement		45

6 目 次

1. cytotoxic reaction	46
2. immunological enhancement	47
C. 細胞性免疫反応と補体	50
1. 細胞性免疫反応に補体は必要か?	50
2. 抗体・補体で感作された細胞の正常リンパ系細胞による障害	51
D. 補体を利用した腫瘍免疫の研究手法	52
1. direct cytotoxic test と免疫粘着反応	52
2. C1 結合—転移反応	52
第4章 実験的ウイルス腫瘍	山本 正 57
A. 腫瘍ウイルスのあらまし	57
B. ウイルス腫瘍の作製	65
C. ウイルス腫瘍にみられる諸種の特異抗原について	67
1. T-抗原とU-抗原	69
2. gs 抗原	71
3. 移植抗原	74
第5章 実験的な malignant lymphoma	横路謙次郎・伊藤隆明 85
1. リンパ組織腫瘍発生における免疫機構の役割	85
2. 白血病細胞と正常血液細胞の抗原性の違い	97
第6章 実験的悪性腫瘍の免疫療法	佐藤春郎・三井清文 108
A. 悪性腫瘍の治療における免疫学的アプローチの 根拠と可能性	108
1. 腫瘍特異移植抗原 (TSTA) の存在	108
2. 腫瘍宿主相関の重要性	109
3. 腫瘍免疫における細胞性免疫	110
4. なぜ、腫瘍は宿主の免疫反応を乗り越えて 増殖することができるのか?	110
B. 能動免疫療法	112
1. 特異的能動免疫療法—癌ワクチン療法—	112
2. 非特異的能動免疫	115
C. 受動免疫療法	118
1. 特異的受動免疫療法	118
2. 非特異的受動免疫療法	121
D. 臨床へのアプローチ	123
E. 今後の課題	124
第7章 上咽頭癌と Burkitt lymphoma	吉田 孝人 128
1. 歴史的背景	129

2. EB ウイルスとは	132
3. 上咽頭癌と Burkitt lymphoma の類似点	135
4. 上咽頭癌と Burkitt lymphoma との相違点	142
5. EB ウイルスジェノムによって発現される核抗原	149
第8章 胸腺腫	阿辺 治男 158
A. 基礎的事項	158
B. 臨床	159
1. 年齢・性別	159
2. 症状	160
3. 診断	160
C. 病理	161
1. 肉眼的所見	161
2. 組織学的所見	161
3. 良性悪性の問題	162
4. 分類	164
D. 合併症	164
1. 重症筋無力症	164
2. 低 γ -グロブリン血症	169
3. 純赤血球性貧血	171
4. 異所性ホルモン産生腫瘍	171
E. 治療と予後	172
第9章 悪性腫瘍における網内系機能	山形 政一・大内栄悦 177
A. 悪性腫瘍における網内系細胞の増生	177
B. 悪性腫瘍における網内系クリアランス	179
C. 網内系機能を介しての抗腫瘍効果	182
D. 網内系における悪性腫瘍発生	186
E. 悪性腫瘍におけるリンパ球機能	189
第10章 悪性腫瘍における免疫異常	折田 薫三 197
A. 非特異的免疫機能	197
1. 遅延型過敏性反応	198
2. allogeneic inhibition	199
3. PHA に対するリンパ球の反応	199
4. 同種移植免疫反応	202
5. 同種細胞に対するリンパ球の反応	202
6. 末梢血リンパ球数および subpopulation, T-, B-リンパ球数	203
B. 特異的免疫機能	204
1. <i>in vivo</i> における concomitant immunity	204

8 目次

2. <i>in vitro</i> における concomitant immunity	206
C. 進行癌における concomitant immunity の	
低下・消失の機作	211
1. 過剰の腫瘍抗原による免疫学的寛容	212
2. blocking factor	212
3. enhancing antibody	213
第11章 白血病ならびに類縁疾患山田一正・大野竜三・今井邦之	219
ヒト白血病の免疫機能	219
1. 急性白血病	219
2. 慢性リンパ性白血病	230
3. 多発性骨髄腫	234
4. 慢性骨髄性白血病	236
5. 薬物による免疫抑制	236
第12章 免疫学的悪性腫瘍診断法和田 武雄	247
1. 研究道程の概要	247
2. 癌-胎児共通抗原成分	250
3. 免疫学的診断法の実際	252
第13章 腫瘍と細胞性免疫秋山 武久	271
1. 細胞性免疫とは どんな現象か	271
2. 腫瘍免疫の主体は細胞性のものか	273
3. 悪性腫瘍に対する細胞性免疫の強さを 測定するには どんな方法があるか	275
4. 悪性腫瘍に対する細胞性免疫の“エフェクター” 細胞は どれだろうか	284
5. “エフェクター”細胞は どのようにして悪性 腫瘍細胞に立ち向かうか	286
6. 担癌患者は自家腫瘍細胞を排除する方向 に働く細胞性免疫を獲得してくるといい ながら、実際に悪性腫瘍が自然治癒を起 こしたというケースを、ほとんど見かけな いのは なぜだろうか	287
索引	291

第1章 腫瘍抗原

近年、腫瘍細胞がその発生母地である宿主の動物に対して、抗原性をもつことは数多くの実験により確かな事実として認められている。とくに実験動物を用いる場合は、少なくとも特定の条件のもとでは、明らかに腫瘍抗原の存在を証明できる。ヒトの腫瘍の場合は、材料の制約もあり研究が遅れていたが、実験方法の進歩に伴い新しい知見が集積され、個々の腫瘍で宿主に対して抗原性がみいだされている。

腫瘍細胞が、正常細胞には存在しない新しい抗原をもつことは、その強弱にかかわらず免疫学的防御機構を利用できるという点で重要なことである¹⁾。そのような免疫学的防御機構のもっとも明瞭な証明法は、未処置または、あらかじめ免疫された同系 (syngeneic) の宿主か、できうるなら腫瘍の発生した (autochthonous) 宿主に移植された腫瘍細胞の増殖抑制が観察されることである。このさいに同系または自家という条件をつけたのは、正常細胞に存在する移植抗原 (組織適合抗原) の混在をさけるためであるが、腫瘍抗原も移植抗原のひとつであり、移植抗原を研究することが、結局は腫瘍抗原を追究することにもなるわけである。その意味で、ここでは移植抗原も含めて論述したいと思う。

腫瘍細胞の増殖抑制は、もっぱら宿主への移植という方法がとられていたため、それが特異的に自家または同系の動物に観察された場合には、その腫瘍には、腫瘍特異移植抗原 (tumor specific transplantation antigen, TSTA) があるとする。この古典的手技は、今だにもっとも重要な腫瘍抗原の同定法であるが、最近は後述のようなさまざまな方法により簡便に、しかも短時間に特異抗原性を調べる方法²⁻⁵⁾が考案されている。

一方、腫瘍抗原の化学的性質を調べることは、腫瘍抗原を分子レベルで把握することになり、ひいては腫瘍の診断治療へとつながる重要な研究のひとつである。この種の研究は着手されてからまだ日が浅いが、移植抗原

2 第1章 腫瘍抗原

とともにすぐれた研究ができてつある。腫瘍抗原は細胞膜上の不溶性脂蛋白画分にあり、それをさまざまな方法により可溶化・精製し、その性質が調べられている。とくにマウス、ラット、モルモットなどの実験腫瘍につき、またヒトにおいても、組織培養によりえられた材料などで研究が進められている。

A. 腫瘍抗原の定義

腫瘍抗原とは腫瘍細胞にのみ存在し、正常のいかなる細胞にも存在しないもので、何らかの方法で、その抗原性が証明されるものと定義すると、この中には、正常細胞には微量存在するが検出できず、腫瘍細胞で単に量が増えたために、検出できる抗原性物質や胎児期の蛋白が腫瘍化に伴い、再び産生を開始した場合(α -フェトプロテイン、癌胎児性抗原など)は腫瘍抗原の範疇には入らないことになる。しかし一般に腫瘍抗原とは、生体に腫瘍抵抗性を誘発する抗原あるいは腫瘍に、とくに多い抗原性物質であり、この意味の抗原は厳密には、腫瘍抗原の定義にあてはまらないものも当然含まれていると思われる。しかし問題は、腫瘍抵抗性を示す抗原性がきわめて微弱なものであるため、いかにこの抗原性を強めるか、あるいは利用すべきかが重大なことになる。

B. 腫瘍抗原の存在を証明する方法

1. 動物を用いる方法

a. 腫瘍移植法

腫瘍細胞を放射線などの処理をして同系の動物に移植したり、腫瘍細胞より種々の方法で抽出した抗原性物質で同系の動物を免疫した後、少量の同じ腫瘍細胞を移植して、その宿主動物の生存日数を観察する。このさい対照として腫瘍細胞の発生母組織および別種の腫瘍細胞を、上記と同様の処理をして免疫したものをとる。対照に比して、生存日数の延長あるいは生存例の増加をもって、腫瘍抗原の存在を確認する方法である。古典的手

技であるが、現在でもなお、もっとも確実かつ信頼できる数少ない方法のひとつである。以前はもっぱらこの移植により腫瘍抗原をみていたので、腫瘍特異移植抗原 (tumor specific transplantation antigen, TSTA) と呼び慣れている。

b. 皮膚遅延型過敏症 (cutaneous dilayed type hypersensitivity)

を利用する方法⁶⁾

あらかじめ腫瘍細胞または、その抽出物で免疫された動物の皮内に適当量の同じ腫瘍の抽出物を与える。24時間後の、その部の発赤腫脹の大きさから腫瘍抗原の存在を知る。対照として腫瘍の発生母組織または他の腫瘍細胞を同様に処理したものをとり、その反応性がないことを確認する必要がある。また、受身皮膚アナフィラキシー (passive cutaneous anaphylaxis) といわれる現象を利用する場合もある。腫瘍抗原に対する抗体を実験動物 (普通はモルモット) の皮内に接種し、3~6時間後、適当な高分子色素とともに抗原を静脈内に接種する。抗原接種皮内における抗原抗体反応の強さに応じて、毛細管の透過性が増大し、色素が血管外に流出して局所の皮膚が染まる。その程度を測定することにより、抗原の存在を知る方法である。

2. 試験管内における反応を利用する方法

a. コロニー発育阻止試験³⁾ (colony inhibition test)

腫瘍組織を必要ならば、トリプシン処理してバラバラにした細胞をペトリ皿に1,000~2,000個ずつまいて、数日間培養したときに生ずるコロニーの数が、もし腫瘍細胞と免疫動物からえられるリンパ球または血清 (補体を含む場合もある) と共存させた状態で培養すると、対照群の腫瘍細胞の数に比べ減少するという現象をいう。値は対照群に比べての減少率で示している。後述の cytotoxic test に比して、感度が数倍よいといわれている。

4 第1章 腫瘍抗原

b. マクロファージ遊走阻止試験⁵⁾ (macrophage migration inhibition test)

遅延型過敏症が成立している、生体から腹腔マクロファージをとり、*in vitro* で特異抗原の存在下におくと、マクロファージの遊走性が抑制される。操作法は毛細管の中に培養液とともにマクロファージと特異抗原をいれ、24時間炭酸ガス培養器中で培養後に判定する。対照として免疫マクロファージだけのものと、非免疫マクロファージと抗原の入った管をとり、対照群の遊走性との比較により判定する。

c. 標的細胞の障害性を利用する方法^{2,4)}

① トリパンブルーを用いる方法：生細胞は、トリパンブルーにより染まらないが、細胞が死ぬと膜の透過性が変わり、青く染まることを利用したものである。腫瘍抗原に対する特異抗血清と補体とともに、腫瘍細胞を一定時間培養後トリパンブルーをいれると、腫瘍細胞の障害度に応じて青染される細胞を顕微鏡下に観察できる。

対照として、腫瘍細胞と正常血清とで培養した細胞を、同様に処理したものをとる。判定は細胞障害指数 (cytotoxic index, CI) で示される。

$$CI = \frac{\text{対照群の生細胞数} - \text{免疫細胞群の生細胞数}}{\text{対照群の全細胞数}} \times 100$$

② ^{51}Cr の細胞外遊離により判定する方法：腫瘍細胞を ^{51}Cr を含んだ緩衝液中で、一定時間培養すると、 ^{51}Cr でラベルされる。培地中に残存している ^{51}Cr を洗い去り、腫瘍抗原に対する抗血清をいれ、一定時間補体存在下で孵置すれば、腫瘍細胞の障害度に応じて培地中に ^{51}Cr が遊離してくる。その1分間あたりのカウント数から、細胞の障害度を知る方法である。対照として、正常血清を培地にいれたものをとる。

③ 放射性同位元素で細胞内 DNA をラベルする方法：腫瘍細胞と特異抗血清を一定時間補体の存在下で培養後培地を洗い、一定時間 ^{125}I -Iodo-deoxyuridine, ^{14}C -2-thymidine あるいは ^3H -thymidine の入った培地で腫瘍細胞を培養する。培地を除去後、細胞の DNA 分画中の放射性同位