

悪性腫瘍患者における 細胞性免疫応答に関する研究

第 2 編

悪性リンパ腫患者における白血球

遊走阻止試験について

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

寺 尾 誠 也

（昭和58年3月25日受稿）

Key word: leukocyte migration inhibition test
malignant lymphoma

緒 言

悪性腫瘍患者において腫瘍関連抗原に対する細胞性免疫能が存在することは各種の *in vivo*, *in vitro* 検索法により次第に明らかにされている。悪性リンパ腫においても腫瘍免疫学の進歩に伴い、免疫担当組織であるリンパ網内系に原発する腫瘍という観点から注目されているが、特異的細胞性免疫応答について系統的な研究報告はあまりみられない。

著者は第1編で述べた Clausen の agarose plate 法による白血球遊走阻止試験¹⁾ leukocyte migration inhibition test (以下 LMIT と略す) を応用し、悪性リンパ腫患者において、①生検リンパ節細胞を用いる自己及び同種の系の超音波膜破碎抽出抗原による検討、②培養リンパ系腫瘍細胞の 3 M KCl 抽出抗原による検討、③患者血清中の免疫抑制因子の検討を行ったのでその成績を報告する。

対象および方法

第1節 対象

対象は岡山大学第2内科に入院し、組織診にて悪性リンパ腫と確診しえた症例であり、生検リンパ節細胞を用いる超音波膜破碎抽出抗原による LMIT は25例、培養リンパ系腫瘍細胞の 3 M KCl 抽出抗原による検討は32例を、患者

血清中の免疫抑制因子の検討は50例を対象症例とした。

第2節 方法

第1項 生検リンパ節の超音波膜破碎抽出抗原の作製：

生検で得られた80～90%以上腫瘍細胞で占められているリンパ節、及び正常リンパ節を無菌的に細切後、homogenize した。これを超音波処理 (300mA, 5 分間) した後、13,000×G, 30分間遠沈し、その上清を粗抗原とし蛋白濃度を測定し-80℃に分注保存した。

第2項 培養リンパ系腫瘍細胞の 3 M KCl 抽出抗原の作製

用いた培養細胞株は急性リンパ性白血病患者より樹立された T cell 由来の TALL-1, B cell 由来の BALL-1, null cell 由来である NALL-1²⁾、そして EB ウイルス陰性 Burkitt リンパ腫由来細胞株³⁾ の計4種類である。これらの培養細胞を $3 \times 10^8/\text{ml}$ に調整し、Hanks 液で洗滌後、3 M KCl 液を10倍量加え、4℃、24時間攪拌した。ついで4℃で100,000×G, 60分間遠沈し、上清をリン酸緩衝液で24～32時間透析した。さらに4℃で100,000×G, 30分間遠沈し、上清を millipore filter (0.45μm) に通して抽出抗原液とした。健康人白血球に対する非特異的遊走阻止反応の検討から、いずれの抽出抗原も500μg/ml 蛋白濃度を至適濃度として用いた。

なお各々の抽出抗原について以下, T-Ag, B-Ag, null-Ag, Burkitt-Ag と略記する。

第3項 LMIT

第1編と同様に Clausen の開発した agarose plate 法を改良した Ax らの方法⁴⁾に準じた。LMIT の実施にあたっては triplicate で行い、抗原非添加培養平均遊走面積に対する抗原添加培養の平均遊走面積の比を遊走指数 (以下 M. I. と略す) として算定した (図1)。

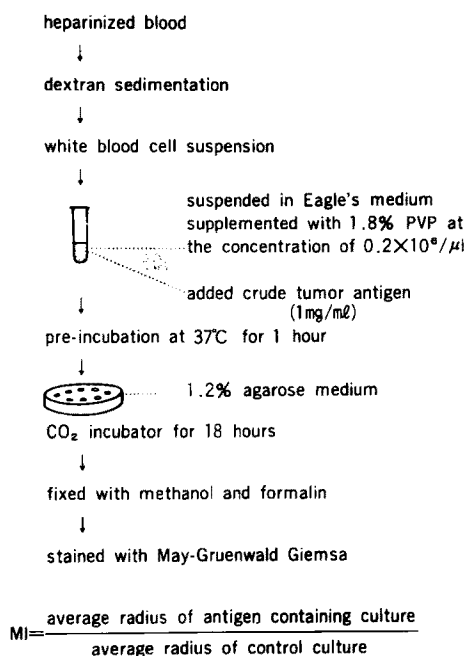


図1. 白血球遊走阻止試験

第4項 患者血清中の免疫抑制因子

PPD 皮内反応陽性の健康人白血球 2×10^7 / ml を PPD $50 \mu\text{g/ml}$ と反応させたのち、さらに患者血清を20%濃度となるよう添加し、その遊走阻止の抑制指数を算定した。すなわち, control としての AB 型血清添加時の平均遊走面積に対する、患者血清添加培養の平均遊走面積の比を% blocking index (以下% B.I. と略す) で表わした。

$$\% B.I. = \left(\frac{\text{患者血清添加時平均遊走面積}}{\text{control AB型血清添加時平均遊走面積}} - 1 \right) \times 100$$

結 果

第1項 超音波破碎抽出抗原による検討 (図2)。

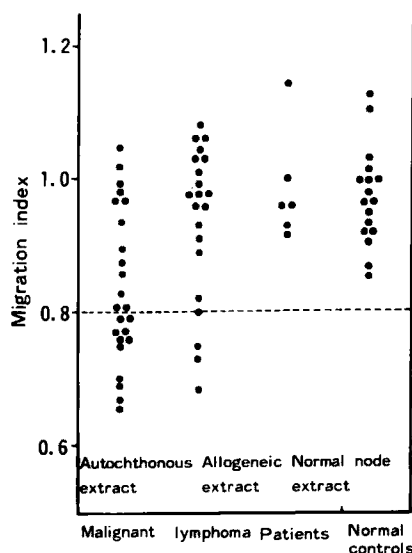


図2. Leukocyte migration inhibition test in patients with malignant lymphoma

悪性リンパ腫リンパ節抽出抗原に対して健康人白血球の M.I. は 0.97 ± 0.08 (平均 $\pm$ 標準偏差, $n=17$) を示し、正常リンパ節抽出液に対して悪性リンパ腫患者白血球の M.I. は 1.00 ± 0.07 ($n=6$) を示した。各々の平均より 2SD を減じた値が 0.81, 0.86 を示したので、0.80 以下を LMIT 陽性例と判定した。悪性リンパ腫 25 例について自己の系で検討すると 11 例 (44%) が陽性を示し、M.I. の平均は 0.84 ± 0.12 であった。組織型別にみるとホジキン病では 5 例全例陰性、細網肉腫では 9 例中 5 例 (55%) が陽性、リンパ肉腫では 8 例中 4 例 (50%) が陽性であり、Burkitt type では 2 例中 1 例 (50%) が陽性であった。同種の系では悪性リンパ腫 21 例中 4 例 (19%) が陽性を示し、M.I. の平均は 0.94 ± 0.11 であった。自己の系における M.I. は同種の系あるいは健康人の M.I. と比較して有意 ($P < 0.05$) に低値を示した。自己の系において、臨床病期別に陽性率をみると、I 期では 3 例中 1 例 (33%), II 期では 4 例中 2 例 (50%), III 期では 5 例中 3 例 (60%), IV 期 12 例中 5 例 (41%)

が陽性であった。化学療法による M.I. の変動 (図 3) をみると, LMIT 陽性例 6 例のうち完全

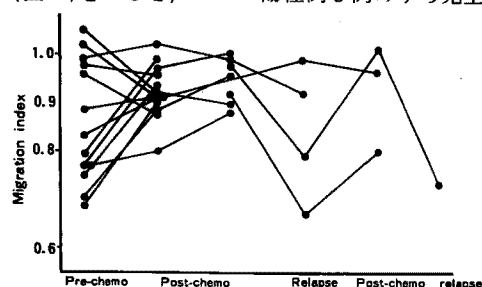


図 3. Follow-up study of migration inhibition responses after chemotherapy in patients with malignant lymphoma

Migration inhibition	Tumor extract (1mg/0.1ml)		PPD (0.05 μg/0.1ml)	
	Positive (Induration ≥ 8mm)	Negative (-), (±) (+) - (++++)		
Positive	3/4	1/4	5/11	6/11
Negative	2/7	5/7	11/13	2/13

図 4. LMIT と皮膚反応

寛解に達した 4 例と化学療法無効で進展した症例 1 例はいずれも陰性化し, 1 例の部分寛解例は不変であった。再発を示した 4 例中 2 例は陽性を示し, そのうち 1 例は再度の完全寛解にて

陰性化したものの, その後の再発で再び陽性化した。LMIT 陽性の 4 例中 3 例, LMIT 陰性の 7 例中 2 例が自己の腫瘍細胞抽出抗原による皮膚反応で陽性を示し, LMIT 陽性の 11 例中 6 例, LMIT 陰性の 13 例中 2 例が PPD 皮内反応で陽性を示し, 両者の間に関連性がうかがわれた (図 4)。

第 2 項 3 M KCl 抽出抗原による検討 (図 5)

健康人 15 名における M.I. は T-Ag で 1.00 ± 0.09 , B-Ag で 0.96 ± 0.06 , null-Ag で 0.99 ± 0.07 , Burkitt-Ag で 0.97 ± 0.10 を示した。平均から 2 標準偏差を減じた値 0.82, 0.84, 0.85, 0.77 より低値を示した症例を各々の抽出抗原における LMIT 陽性と判定した。

悪性リンパ腫患者 32 例における陽性例は T-Ag では 4 例 (13%), B-Ag では 8 例 (25%), null-Ag では 8 例 (25%) であり, Burkitt-Ag で検索した 16 例では 6 例 (38%) が陽性を示した。患者リンパ節腫瘍細胞の surface marker が検索できた例について cell marker を一致させた場合の陽性率をみると T cell type の 1 例は陰性, B cell type 7 例中 3 例が陽性, null cell type は 2 例いずれも陰性であり cell marker

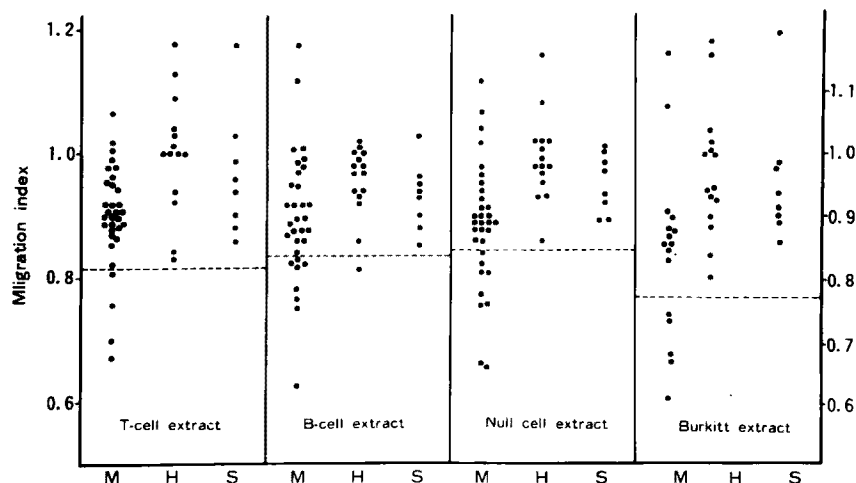


図 5. LMIT in patients with malignant lymphoma against 3M KCL extracts of T, B, Null cell type acute lymphoblastic leukemia cell lines.

M: malignant leukemia patients
H: healthy controls
S: solid cancer patients

による抗原特異性は認められなかった。

第3項 悪性リンパ腫患者血清中の免疫抑制因子の検討

悪性リンパ腫50例中40例(80%)の患者血清において白血球遊走阻止の抑制がみられた。臨床病期別にみるとI期4例の% B.I.の平均値は-7.3%, II期7例では+7.4%, III期15例では+12.8%, IV期24例では+17.4%であり, I, II期の限局期症例に比して, III, IV期の進展期症例において有意に高い($P<0.01$)抑制が認められた(図6)。

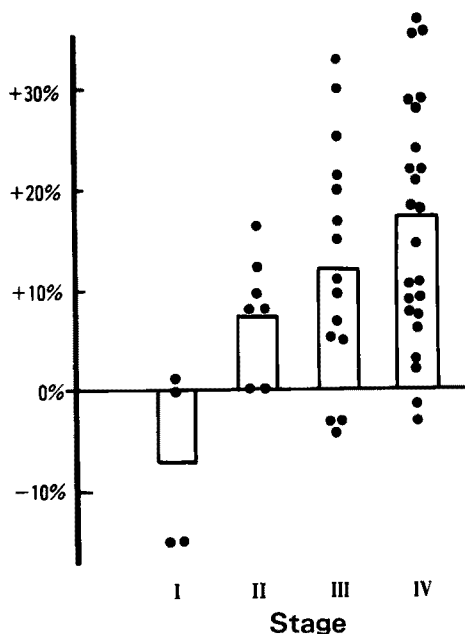


図6. 臨床病期による%Blocking Index

臨床経過による% B.I.の変動をみると, 完全寛解例では治療前に比して低下し, 再発例では上昇し, 再度の寛解にて再び低下する傾向がみられ, 臨床経過との相関がうかがわれた(図7). 次に患者の PPD 皮内反応の強さと% B.I. の関係をみると, % B.I. が高い症例では PPD 皮内反応が弱く, % B.I. が低い症例では PPD 皮内反応が強い傾向にあった。特に+20%以上の高い% B.I. がみられた13症例では全例 PPD 皮内反応陰性であった(図8)。患者血清中の immunosuppressive acid protein (IAP) 量と% B.I. の関係をみてみたが有意の相関は認められな

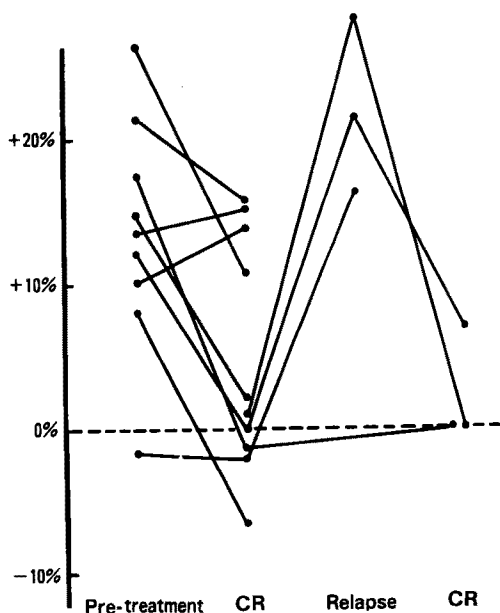


図7. 臨床経過による%Blocking Index の変動

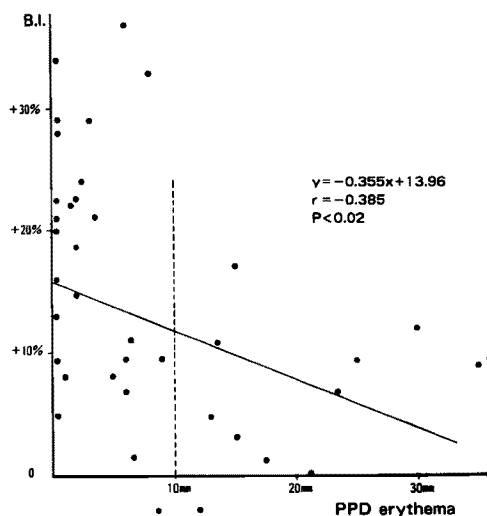


図8. %Blocking Index と PPD 皮膚反応

った。その他の患者血清中の免疫抑制物質として immune complex があるが, Johnson ら⁵⁾ による抗補体性を測定する方法で患者血清中の immune complex を測定した。健康人30例の検討より消費された補体が0.75単位以上を immune complex 陽性とする, 50%の症例に immune complex 陽性がみられた。臨床病期別に陽

性率をみるとⅠ期4例では1例(25%),Ⅱ期7例では3例(41%),Ⅲ期13例中6例(46%),Ⅳ期24例では15例(62%)となり,Ⅰ,Ⅱ期の限局期症例に比してⅢ,Ⅳ期の進展期症例に陽性例が多く認められた(図9).さらに免疫抑制作用

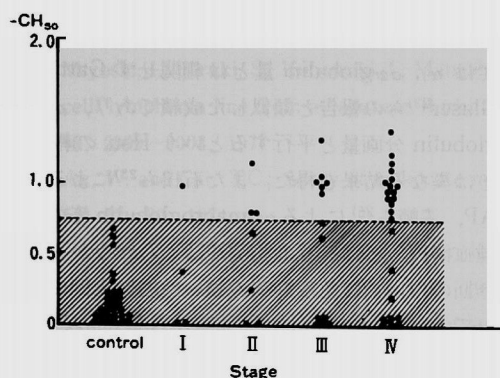


図9. 臨床病期による Immune Complex

の認められている血清因子として α_1 -antitrypsin, α_2 -macroglobulin, α_2 HS-glycoprotein, ferritin, さらに α_1 -globulin, α_2 -globulinなどが報告されているが,これらの相関性については一定の傾向は認められなかった.

考 案

内科領域において, in vitro による腫瘍特異的免疫応答を検索する上で最も障害となるのは腫瘍細胞の採取である. 消化器癌, 肺癌などの固型癌においては手術時に採取した腫瘍を用いる方法しかなく, この場合でも自己の系の検索では宿主の免疫担当細胞に対する手術侵襲の影響を考慮に入れる必要がある. 一方, 造血器腫瘍, 特に白血病においては末梢血, 骨髄より腫瘍細胞がかなり純粋に, しかも free cell suspension として用いることができる反面, 末梢血より免疫担当細胞及び指示細胞を分離採取することが困難であり, 寛解時においてのみ, 免疫応答の検索が可能であるという障害がある. その点, 悪性リンパ腫においては, 生検リンパ節より腫瘍細胞が free cell suspension として得られ, しかも自己の系でも治療前の検索が可能である.

まず生検リンパ節より超音波破碎膜抽出抗原

を作製し, 自己の系, 同種の系について悪性リンパ腫患者の LMIT を実施したが, 結果は対照群で陽性例がなく, 悪性リンパ腫細胞抽出抗原に対してのみ陽性例が認められ, 腫瘍関連抗原に対する細胞性免疫応答の存在が示唆された. また自己の系では同種の系に比較して有意に M. I. が低値を示し, 同種の系においては HLA 抗原が関与することを考慮すると悪性リンパ腫における LMIT は自己の系で実施する方が有用であると思われた. Wolberg⁶⁾ は乳癌と大腸癌の LMIT を検討し, 同種の系でも自己の系と同程度に陽性を認めており, McCoy ら⁷⁾ は乳癌培養細胞を用いて同種の系に陽性例を高率に認めている. これらは著者の成績とかなり異なった成績であるが, 悪性腫瘍の発生臓器による抗原性の相異, 抗原抽出法の差によるものと思われる.

臨床病期別の検討では Black らは乳癌における LMIT の陽性率が限局期に比べて進展期に低いと報告⁸⁾ し, 著者も第1編の肺癌についての検討では同様の結果を得ているが, 今回の悪性リンパ腫の検討においては臨床病期との関連性が示されなかった. これは McCoy ら⁹⁾, Boddie ら¹⁰⁾ の悪性黒色腫の成績と類似するものであった. 進展期例のなかで陽性を示した症例の多くは performans status が比較的良好であり, 進展期においても一般免疫能が保たれている症例は LMIT 陽性を示すものと思われた.

LMIT と治療との関連については固型癌の手術例で検討した成績があるが, 術後陽性率が減少するという成績¹¹⁾¹²⁾が多い. 著者の化学療法による検討では陰性化例は完全寛解例か, 治療無効で進展した例であり, 再発により陽性化する傾向が示された. すなわち, LMIT の成績は臨床経過と関連して変動する傾向にあり, 細胞性免疫能の指標としての有用性が示唆されたが, 同時に LMIT の解析にあたっては腫瘍の至適抗原量と患者の一般免疫能相互の関連を考慮して検討する必要があると考えられた. また LMIT と腫瘍細胞抽出抗原による皮膚反応との間に関連性が示され, 簡単に実施できる皮膚反応の有用性について今後検討する必要があると思われた.

3 M KCl 抽出抗原作製に用いた培養細胞株のうち、BALL-1 と NALL-1 は急性リンパ性白血病患者より樹立されたものであるが、TALL-1 は白血化したリンパ肉腫患者より樹立され、Burkitt リンパ腫株は白血化した Burkitt リンパ腫の患者より樹立されたものである。リンパ増殖腫瘍である悪性リンパ腫とリンパ性白血病は単一細胞起原による異なった表現型と考えられるため、悪性リンパ腫細胞と培養細胞との間に共通抗原が存在するのではないかと考え検討した。

結果は悪性リンパ腫の抗原と考えられる T-Ag では13%、Burkitt-Ag では38%の症例に陽性が示され、腫瘍関連抗原の存在が示唆された。またリンパ性白血病の抗原と考えられる B-Ag では25%、null-Ag でも25%陽性が示され leukemia-lymphoma associated antigen の存在も示唆された。しかしながら患者と用いた抗原について cell marker type を一致させて検討したが LMIT の陽性率は低く、抗原特異性は認められなかった。

血清中の免疫抑制因子については担癌動物では多数報告¹³⁾¹⁴⁾され、これらは動物のリンパ球の PHA による芽球化を抑制したり、癌細胞を担癌動物の血清にて処理すると移植率を高めることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。ヒト癌患者においても PHA によるリンパ球芽球化率が低下しており、その要因としてリンパ球機能低下の他に血中の抑制因子の関与が考えられている。

今回、著者は LMIT を用いて悪性リンパ腫患者血清中に免疫抑制因子の存在を証明した。悪性リンパ腫患者血清中の免疫抑制因子については、ホジキン病において Aisenberg¹⁷⁾、Pappas¹⁸⁾、Trubowitz¹⁹⁾ らが PHA 芽球化反応の検討で、ま居 Scheurlen²⁰⁾ は PPD 芽球化反応でその存在を報告している。しかし、これらの報告では対象が比較的限局期のものが多く、病期や臨床経過との関連について詳しく検討がなされていない。この点に注目し検討した結果、免疫抑制因子の活性は臨床病期、臨床経過さらに PPD 皮内反応とよく相関し、細胞性免疫能を血清側から観察する上で臨床的指標になりうると考えられた。

この様な癌患者の血清免疫抑制因子の本態に

ついては多くの報告があり、既知の物質としては、 α -Fetoprotein, CEA, CRP, FDP, prostaglandin, ferritin, Cooperband ら²¹⁾による immuno-regulatory alphaglobulin などがある。癌患者では α -globulin の増加が認められており、またその免疫抑制作用についても多くの報告があるが、今回の PPD を用いた LMIT の検索では α_1 , α_2 -globulin 量とは相関せず Gatti²²⁾, Glaser²³⁾ らの報告と類似した成績であり、 α -globulin 分画量と平行するという Hsu の報告²⁴⁾とは異なる結果を得た。また石田ら²⁵⁾による I-AP, 漆崎ら²⁶⁾による α_2 -macroglobulin 等の各種血清因子とは有意の相関が認められなかった。今回の検索では免疫抑制の強い進展期症例において immune complex を高率に認めたが、これは Baldwin²⁷⁾, Jose²⁸⁾ らの免疫抑制因子の本態が抗原抗体複合物であるという仮説を裏づけるものと考えられた。

ま と め

悪性リンパ腫患者において LMIT を3つの系について検討し以下の結果を得た。

1. 生検リンパ節細胞を用いる自己及び同種の系の超音波膜破碎抽出抗原による検討では、悪性リンパ腫細胞抽出抗原に対してのみ陽性例がみられ、腫瘍関連抗原に対する細胞性免疫応答が示唆された。自己の系では同種の系に比較して有意に M.I. が低値を示した。

2. 培養リンパ系腫瘍細胞の3 M KCl 抽出抗原による検討では抽出液中に腫瘍関連抗原の存在が示唆され、また leukemia-lymphoma associated antigen の存在も示唆された。

3. LMIT を用いての患者血清中の免疫抑制因子の検討では50例中40例(80%)において血清中免疫抑制因子が存在し、限局期症例に比し進展期症例に有意に高い($P < 0.01$)抑制率が認められた。同様に immune complex の検討でも進展期症例において immune complex 陽性例を多く認めた。

稿を終るにあたり御指導御校閲をいただいた木村郁郎教授に深謝し、終始御助言いただいた藤井昌史博士に感謝の意を表します。

文 献

1. Clausen, J.E.: Tuberculin-induced migration inhibition of human peripheral leukocytes in agarose medium. *Acta Allerg (Kobenhavn)* **26**, 56—80, 1971.
2. Miyoshi, I., Hiraki, S., Tsubota, T., Kubonishi, I., Matsuda, Y., Nakayama, T., Kishimoto, H. and Kimura, I.: Human B cell, T cell and null cell leukaemic cell lines derived from acute lymphoblastic leukaemias. *Nature* **267**, 843—844, 1977.
3. Miyoshi, I., Hiraki, S., Kubonishi, I., Matsuda, I.: Establishment of an Epstein-Barr virus-negative B-cell lymphoma line from a Japanese Burkitt's lymphoma and its serial passage in hamsters. *Cancer* **40**, 2999—3003, 1977.
4. Ax, W. and Chr, T.C.: Assay of leukocyte migration inhibition under agarose. *Behring Inst. Mitt.* **54**, 72—80, 1974.
5. Johnson, A.H., Mowbray, J.F. and Porter, K.A.: Detection of circulating immune complexes in pathological human sera. *Lancet* **1**, 762—765, 1975.
6. Wolberg, W.H.: Inhibition of migration of human autogenous and allogeneic leukocytes by extracts of patient's cancers. *Cancer Res.* **31**, 798—802, 1971.
7. McCoy, J.L., Jerome, L.F., Anderson, C., Cannon, G.B., Alford, T.C., Connor, R.J., Oldham, R.K. and Herberman, R.B.: Leukocyte migration inhibition by soluble extracts of MCR-7 tissue culture cell line derived from breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **57**, 1045—1049, 1976.
8. Black, M.M., and Leis, H.P.: Cellular responses to autologous breast cancer tissue. *Cancer* **28**, 263—273, 1971.
9. McCoy, J.L., Jerome, L.F., Dean, J.H., Perlin, E., Oldham, R.K., Char, D.H., Cohen, M.H., Felix, E.L. and Herberman, R.B.: Inhibition of leukocyte migration by tumor-associated antigens in soluble extracts of human malignant melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **55**, 19—23, 1975.
10. Boddie, Jr, A.W., Urist, M.M., Chee, D.O., Holmes, E.C. and Morton, D.L.: Detection of human tumor-associated antigens by the leukocyte migration in agarose assay. *Int. J. Cancer* **18**, 161—167, 1976.
11. Lurie, B.B., Bull, D.M., Zamcheck, N., Steward, A.M. and Helmes, R.A.: Diagnosis and prognosis in colon cancer based on a profile of immune reactivity. *J. Natl. Cancer Inst.* **54**, 319—325, 1975.
12. Rieche, K., Arndt, A. and Pasternak, G.: Cellular immunity in mammary cancer patients as measured by the leukocyte inhibition test (LMT). A follow-up study. *Int. J. Cancer* **17**, 212—218, 1976.
13. Hrsak, I. and Maroti, I.: Mode of immune suppressive action of Ehrlich ascites fluid. *J. Natl. Cancer Inst.* **53**, 1113—1119, 1975.
14. McMaster, R., Buhler, K., Whitney, R. and Levy, J.G.: Immunosuppression of T-lymphocyte function by fractionated serum from tumor bearing mice. *J. Immunol.* **118**, 218—222, 1977.
15. Hellström, I., Hellström, K.E., Evans, C.A., Heppner, G.H., Pierce, G.E., and Yang, J. P.S.: Serum-mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their tumor-specific antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **62**, 362—368, 1969.
16. Sjögren, H.O., Hellström, I., Bansal, S.C., Werner, G.A. and Hellström, K.E.: Elution of "blocking factors" from human tumors capable of abrogating tumor cell destruction by specifically immune lymphocytes. *Int. J. Cancer* **9**, 274—283, 1972.
17. Aisenberg, A.C.: Studies of lymphocyte transform reactions in Hodgkin's disease. *J. Clin. Invest.* **44**, 555—564, 1965.
18. Pappas, A. und Scheurlen, P.G.: Untersuchungen über den Einfluss von plasma Hodgkin Kranker

- auf die phytohaemagglutinin Transformation normalen Lymphozyten. *Verh. Deutch. Ges. Inn. Med.* 74, 1254—1256, 1968.
19. Trubowitz, S., Masek, B. and Rosario, A.D.: Lymphocyte response to phytohemagglutinin in Hodgkin's disease, lymphocytic leukemia, and lymphosarcoma. *Cancer* 10, 2019—2023, 1966.
 20. Scheurlen, P.G., Schneider, W. and Pappas, A.: Inhibition of transformation of normal lymphocytes by plasma factor from patients with Hodgkin's disease. *Lancet* 2, 1265, 1971.
 21. Cooperwand, S.R., Badger, A.M., Davis, R.C., Schmidt, K. and Mannick, J.A.: The effect of immunoregulatory alpha globulin (IRA) upon lymphocytes in vitro. *J. Immunol.* 109, 154—164, 1972.
 22. Gatti, R.A.: Serum inhibitors of lymphocyte responses. *Lancet* 1, 1351, 1971.
 23. Glaser, M. and Herberman, R.B.: Effect of immunoregulatory α -globulin on *in vitro* proliferative response of immune rat lymphocyte to syngeneic gross virus-induced lymphoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 53, 1767—1769, 1974.
 24. Hsu, C.C. and Lo Gerfo, P.: Correlation between serum alpha globulin and plasma inhibitory effect on PHA--stimulated lymphocytes in colon cancer patients. *Proc. Soc. Exp. Med.* 139, 575—578, 1972.
 25. 松田好史, 田村啓二, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白の性状. *医学のあゆみ* 105, 154—156, 1978.
 26. 漆崎一郎, 後町洋一, 長井忠則, 西条 登, 小山隆三, 福田守道: 癌患者血清中のリンパ球の PHA 反応抑制因子. *最新医学*, 29, 1775—1783, 1974.
 27. Baldwin, R.W., Bowen, J.G. and Price, M.R.: Detection of hepatoma D 23 antigen and immune complexes in tumor bearer serum. *Br. J. Cancer* 28, 16—24, 1973.
 28. Jose, D.G., and Seshadri, R.: Circulating immune complexes in human neuroblastoma; Direct assay and role in blocking specific cellular immunity. *Int. J. Cancer* 13, 824—838, 1974.

Studies on cell-mediated immunity in patients with malignant tumor.

**Part II. Leukocyte migration inhibition test in
patients with malignant lymphoma.**

Seiya TERAO

Department of Internal Medicine, Okayama University

Medical School, Okayama 700, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

Three different procedures of the leukocyte migration inhibition test(LMIT) were performed in order to study cell-mediated immunity in patients with malignant lymphoma. Using sonicated antigens from normal lymphocytes and lymphoma cells obtained by lymphnode biopsy, leukocytes from patients with malignant lymphoma showed a positive reaction exclusively against antigens obtained from malignant lymphoma cells. It was suggested that patients with malignant lymphoma had a cell-mediated immunity against the tumor-associated antigens. The migration index of LMIT using autochthonous antigen was significantly lower than that using allogeneic antigen. In LMITS using 3M KCl extracts of established lymphoid cell lines, it was suggested that there were both tumor-associated antigens and leukemia-lymphoma associated antigens in the extracts.

The serum immuno-suppressive factor was positive in 40 of 50 patients' sera(80%) in LMITS. The suppressive ratio and immune complex levels of the sera from patients with extensive disease was significantly higher than that of patients with localized disease. Studies on cell-mediated immunity in patients with malignant tumor.