

癌と免疫に及ぼす TOXOHORMONE の影響に関する研究

岡山大学医学部第一外科教室 (指導: 田中早苗教授)

鈴木 紘 一

(昭和52年9月29日受稿)

I. 緒 言

癌細胞には弱いながら腫瘍特異移植抗原 (T. S. T. A.) が存在し, 担癌生体がその特異抗原を認識して, 主としてリンパ系組織を介して抗腫瘍性に作用していると考えられている. 少くともある時期には腫瘍が増悪しながらも, 担癌生体は腫瘍に反応する共存免疫をもつことが明らかとされてきた. この共存免疫 (concomitant immunity) は主として細胞性免疫の立場から研究されている.

抽出した自家癌特異抗原による皮内反応, 腫瘍細胞に自家リンパ球をまぜて移植し, その生着の有無をみる抗腫瘍移植試験などの *in vivo* の方法と, *in vitro* で腫瘍細胞に宿主リンパ球を加えて培養し, その腫瘍増殖抑制や殺腫瘍性をみる lymphocyte toxicity テスト, あるいは対応の腫瘍抗原に宿主リンパ球を加えたさい, リンパ球より産生放出される lymphokines を測定する方法などにより, 担癌生体の特異的細胞性免疫が検討されている. それらの結果, 担癌生体は自家腫瘍に同種移植免疫の場合と同様に拒否反応をリンパ球を介して起こしていることが明らかとされている. しかも担癌生体の場合には, 同種移植の場合と異なり, 現実には腫瘍は拒絶されることなく無限に増悪し, ついには宿主は腫瘍死する. 腫瘍がある限界を越えて増悪すると, 軌を一にするかのごとく, 担癌生体の免疫能が低下・消失することが次第に明らかとされている.

宿主リンパ球の免疫能の低下・消失に関して次の如く色々説明されている. 1. 発癌腫瘍細胞は既に生体の免疫監視機構を逸れている為, 宿主の産生する concomitant immunity が弱くて腫瘍を拒絶し得ない. 2. blocking factor の存在により, 腫瘍の増殖が促進される. 3. 免疫グロブリンが腫瘍の

TSTA に結合するために, リンパ球の活動が阻害され enhancement が起こる. 4. 腫瘍の細胞膜面に抗体が結合するため, 細胞膜面から一時的に抗原が消失する. 5. 細胞性免疫自体の低下による. 6. α -グロブリンの増量によりリンパ球の抗体産生能が抑制される. 7. 腫瘍細胞の表面がシアル酸で被覆されているため, 免疫反応が障害される. 以上のようなものがある.

今回著者は癌細胞が産生するいわゆる癌物質の1つ Toxohormone (T. H.) に着目し, この物質がリンパ球の種々の生物学的活性を抑制すること, すなわち, おそらくは進行癌生体の免疫能低下に T. H. が一翼をになっていることを明らかにしたので報告する.

II. 実験材料および実験方法

i. 実験動物

6週令以上の体重 20g 前後の純系マウス DDS, 150g 前後の wistar ラットおよび400g 以上の雑系モルモットを藤井動物飼育場 (神戸) より入手し使用した. 飼料としては, オリエンタル酵母工業株式会社製の実験用固型飼料 MF, RC-4 をそれぞれ与えた. Toxohormone 抽出に使用するローダミン肉腫は, 徳島大学医学部酵素生理学教室より譲受し, 継代には上記の wistar ラットを使用した.

ii. 実験腫瘍細胞

岡山大学医学部癌源研病理部門にて維持されている Ehrlich 腹水癌細胞を DDS マウスの腹腔内に移植して継代し, 移植7日前後の純培養状態のものを実験に供した. 他方佐藤, 浜崎によって前述の Ehrlich 腹水癌細胞より株化された JTC-11細胞を *in vitro* の実験に用いた⁽¹⁾実験にあたっては TD 40管内に増殖させ, ラバークリーナーにて管壁よりはくりし,

150メッシュフィルターで濾過し20%牛血清加 YLE 培養液に再浮遊し使用した。

iii. Toxohormone の調整

ラットに移植継代約10日目のローダミン肉腫を、エーテル麻酔下に無菌的に摘出し、結合組織や脂肪成分を除去し、5倍の acetone を加え、waring blenderで細切し acetone powder を得る。acetone powder を10倍の0.1N HCl に溶解し、2日間かくはんし遠沈後上清を PH 7.0 に調整する。さらに遠沈して沈査を除去する。上清に等量の飽和ピクリン酸を加え、一夜フリーザーに放置。これを遠沈後沈査を 3% HCl アルコールに溶解し一夜かくはんする。遠沈して得られた物質を acetone で洗い、真空状態で乾燥させて得たものが一種の basic pootein であり、これを Toxohormone として実験に供した。⁽²⁾

(図1) 予備実験の結果より、in vivo では 5 mg / マウス i, p,⁽²⁾ in vitro では 0.1 r / ml を使用した。

(図2)

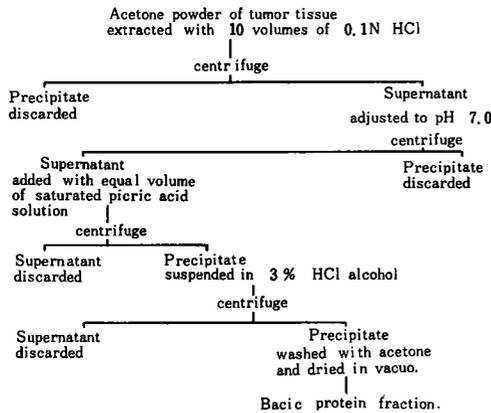


図1 Isolation method of the basic protein from tumor tissue

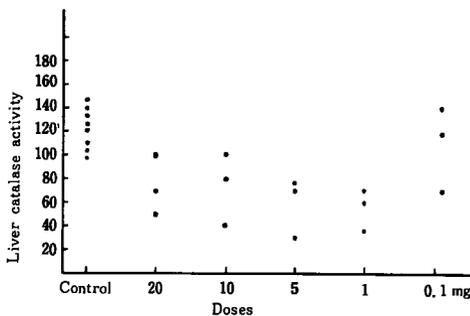


図2 Effect of various doses of the basic protein of rhodamine sarcoma on the liver catalase activity of mice.

iv. リンパ節リンパ球の調整

DDS マウス背部肩甲骨間皮下に Ehrlich 腹水癌細胞 500×10^4 を移植し、移植 4 日目および 10 日目に腫瘍の大きさのそろったものをそれぞれ数匹づつえらび、エーテル麻酔下に、局所 (腋窩) リンパ節を無菌的に摘出した。これらリンパ節を眼科用鉗にて細切し、冷生食液に浮遊させ、80メッシュフィルターを用い濾液を得、濾液を 1000 r. p. m. 10 分間遠沈し、沈査に冷生食液を加えた。この操作を 3 回繰り返す、最後に 20% 牛血清加 YLE 培養液に再浮遊した。正常マウスリンパ球も同様の方法によって非移植正常 DDS マウスからとり、対照のリンパ球浮遊液を作成した。

v. 予備実験

a. リンパ球に及ぼす T, H, の影響

20%牛血清加 YLE 培養液 1.5 ml (ケフリン 100 r / ml 含有) にリンパ球を 8×10^6 コ浮遊させ、T. H. 濃度を各々 100 γ / ml, 10 γ / ml, 1 γ / ml, 0.1 γ / ml, 及び 0 の群に分け、48 時間ふ卵器で培養した。培養後直ちに 1000 r. p. m. 10 分間遠沈。沈査に 0.1% トリパブルー 1 ml 加え検鏡。細胞 100 個中の生細胞を 3 回数え平均した。(表 1)

b. Ehrlich 癌細胞株化 JTC-11 細胞におよぼす T. H. の影響

20%牛血清加 YLE 培養液 1.5 ml (ケフリン 100 γ / ml 含有) に JTC-11 細胞を 2×10^6 コ / ml 浮遊させ、T. H. 濃度を各々 100 γ / ml, 10 γ / ml, 1 γ / ml, 0.1 γ / ml, 及び 0 の群に分け 48 時間ふ卵器で培養した。培養後クリスタルヴィオレットで染色し、count した。(図 3)

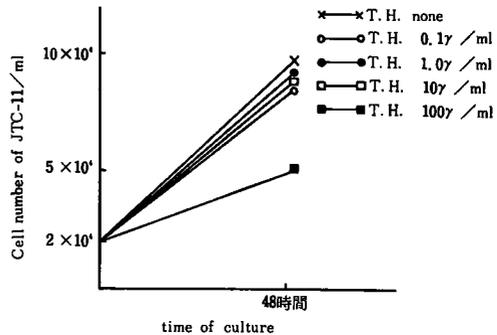
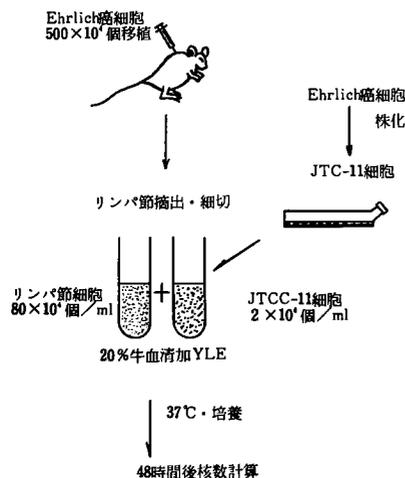


図3 THのJTC-11Cellに対する毒性試験

vi. Ehrlich 癌担癌マウス局所リンパ節の抗腫瘍性におよぼす T. H. の影響

Ehrlich 癌移植10日目の局所リンパ節細胞と JTC-11 細胞を 40 : 1 (800×10^4 : 20×10^4) の割合で混合し, T. H. 0.1 γ /ml 含有した 20% 牛血清加 YLE 培養液 10 ml に浮遊せしめたものと, T. H. 非含有培養液に浮遊せしめたものを調整した。これら混合液を 1.5 ml づつ試験管 6 本に分注して, Evans et al 法にしたがい 37 $^{\circ}$ C, 48 時間培養した。培養後それぞれ小試験管の上清をすて, 0.05% crystal-violet 1.5 ml で 37 $^{\circ}$ C 30 分染色し, Bürkel-Türk 血球計算板にて JTC-11 細胞を数え, T. H. 含有, 非含有の間で Student-T test による有意差検定を行った。(図 4)

図 4 Ehrlich 癌細胞移植後の局所リンパ節細胞の抗増殖効果



vii. Ehrlich 癌担癌マウス局所リンパ節のマクロファージ遊走阻止活性に及ぼす T. H. の影響

a. マクロファージの調整

モルモットの腹腔内に滅菌した流動パラフィン 20 ml を注入する。4 日ないし 6 日後エーテル麻酔下に脱血し開腹, Hanks 液で腹腔内を洗滌し, 先端を鈍にしたピペットを用いて腹腔浸出液を採取する。これを 800 r. p. m. 250 \times G 5 分遠沈し, パラフィン層を吸引除去し, 腹腔浸出細胞を採取する。これを

Hanks 液で 2~3 回洗滌する。こうして得られた腹腔浸出細胞は 70~90% がマクロファージである。⁽³⁾ 培養液中に $2 \sim 5 \times 10^4$ / ml に浮遊せしめる。

b. 腫瘍抗原の作成

DDS 系マウス腹腔内に Ehrlich 癌細胞 5×10^4 コ / マウス移植し, 7~10 日後に採取。 2×10^7 コ に Hanks 液 5 ml を加え, 超音波破壊 (150 mA, 20 Kc, 7 ϕ チップ, 5 分間)。3000 r. p. m. 30 分間遠沈し, その上清を抗原含有原液とし -20° C に保存する。用いのにぞみ抗原蛋白量にして 100 γ /ml の最終濃度になるよう 20% 牛血清加 TC 199 培養液を添加する。

c. 毛細管直接法による T. H. の影響

移植 4 日目のリンパ球とモルモット腹腔内マクロファージを 1 対 4 の比率に混合して, 一端を閉じた 75 \times 0.7 mm の毛細管 (ヘマトクリット管) に封入し, 800 r. p. m. 5 分間遠沈して, 毛細管を細胞層と上清の境でやや上清よりをアンプルカッターで切断する。容量 1 ml の Mackness type の極小シャーレの底に円形カバーガラスを入れ, シリコングリス (silicon high vacuum grease Fuji) を用いて 2 本づつ細胞層の切断端を内に向けて固定する。腫瘍抗原含有培養液に T. H. (0.1 γ /ml) を添加したものと非添加のものをつくり, さらに対照として抗原も T. H. も含まないものを用意し, それぞれ 1 ml づつをシャーレに静かに満たし, 角型カバーガラス (27 \times 24 mm) でふたをする。5% CO₂ 培養器中で 37 $^{\circ}$ C 24 時間培養する。培養後毛細管より遊走している扇形陰影の縦径 \times 横径により遊走面積を表し,

$$\frac{\text{抗原添加時の遊走面積}}{\text{抗原非添加時の遊走面積}} \times 100$$

を遊走指数として MIF 活性を示した。(図 5) 1 検体について 2~4 本の遊走面積の平均値をそれぞれの遊走面積としている。

d. 毛細管間接法による T. H. の影響

移植 4 日目のリンパ節細胞浮遊液を短試験管に 4 ml づつとり, 一方に腫瘍抗原を添加し, 他方に非添加して, 37 $^{\circ}$ C, 24 時間, 5% CO₂ 培養器で培養する。培養終了後 3000 r. p. m. 30 分遠沈し, その上清を MIF 含有液と対照液とする。マクロファージ細胞のみを封入した毛細管層を固定した極小シャーレ 8 コに MIF 含有液, 対照液をそれぞれ 1 ml づつ静かに加え, さらに 37 $^{\circ}$ C, 24 時間直接法の場合と同様に培養する。遊走面積の測定, 遊走指数の算出は前述のごとくであり, T. H. 添加, 非添加群の間での有意差は Student's T テストにより検定した。

図5 MIF (直接法) の方法(1)

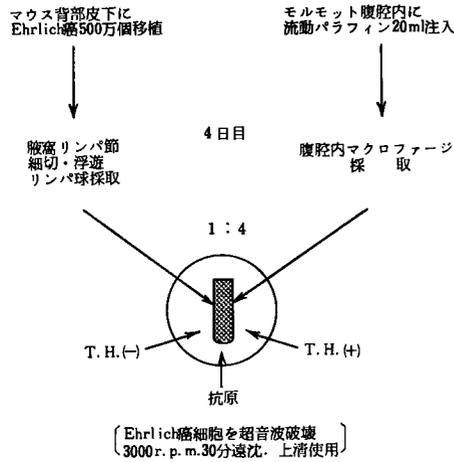
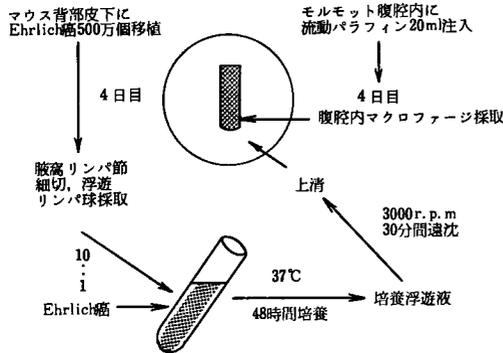


図6 MIF (間接法) の方法



viii. In vivo T. H. 投与のEhrlich 癌担癌マウスの局所リンパ節のマクロファージ遊走阻止活性に及ぼす影響

Ehrlich 癌移植 3 日目に T. H. 5 mg/ マウスを i. p. に注射し, 4 日目に局所腋窩リンパ節細胞を採取し, T. H. 注射移植 4 日目の局所リンパ節細胞を対照として, 毛細管直接法にて腫瘍抗原に対するマクロファージ遊走阻止活性を測定した。(図7)

ix. Ehrlich 癌担癌マウスの局所リンパ節の抗腫瘍移植性にたいする T. H. の影響
いわゆる中和移植実験を行った。

Ehrlich 癌細胞 500×10^4 コ DDS マウスの背部皮下に移植後, 10 日目に局所腋窩リンパ節を採取したもの, 9 日目に T. H. 5 mg/マウス 1 回 i. p. して 10

日目にリンパ節を採取したもの, および正常マウスよりのリンパ節を対照として採取した 3 群をつくる. それぞれのリンパ節リンパ球 10^7 コと Ehrlich 癌細胞 25×10^4 コ (40 : 1) とを混合して 0.1 ml の生食水に浮遊させ, 一群 5 匹よりなる正常 DDS マウスの背部皮下に移植し, 経日的に腫瘍の長径 \times 短径を測定した。(図8)

図7 MIF (直接法) の方法(2)

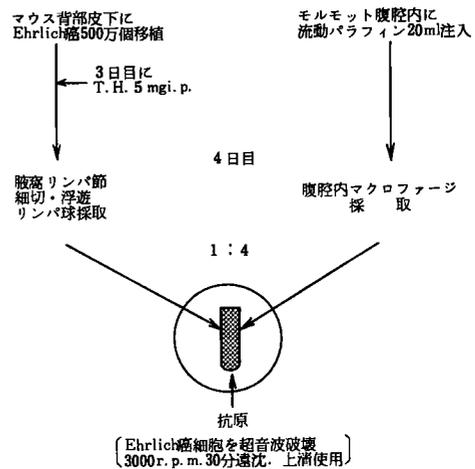
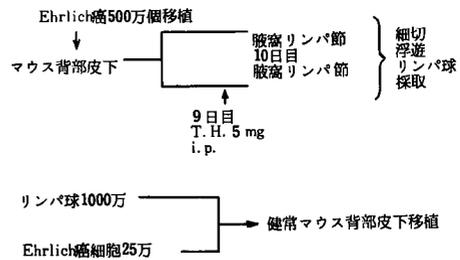


図8 中和実験の方法



III. 実験結果

i. 予備実験

a. リンパ球におよぼす T. H. の影響

各 T. H. 濃度に対するリンパ球の平均生存率は, 6.3 (100 γ /ml), 9.7 (10 γ /ml), 18.3 (1.0 γ /ml), 18.0 (0.1 γ /ml), 18.3 (0.01 γ /ml), 18.3 (0) であった。(表1)

表1. TH のリンパ球に対する毒性試験

T H 濃度	100%/ml	10%/ml	1.0%/ml	0.1%/ml	0.01%/ml	0
生細胞	5	10	20	16	19	18
全細胞100ヶ	6	8	18	19	16	19
	8	11	17	19	20	18
平均生存率(%)	6.3	9.7	18.3	18.0	18.3	18.3

b. Ehrlich 癌細胞株化 JTC-11 細胞におよぼす T. H. の影響

各 T. H. 濃度に対する 48 時間培養後の JTC-11 細胞数は、 6.5×10^4 (100%/ml), 9.5 (10%/ml), 9.5 (1.0%/ml), 9.3 (0.1%/ml), 9.9 (0) であった。(図 3)

以上, T. H. のリンパ球, JTC-11 細胞におよぼす直接的な影響の結果から, 本実験では in vitro において T. H. 最終濃度が 0.1%/ml となるようにした。

実験 I. Ehrlich 癌担癌マウス局所リンパ節の抗腫瘍性におよぼす T. H. の影響

JTC-11 細胞単独培養群では 9.5 ± 0.94 万個/ml であり, JTC-11 細胞に移植 10 日目の局所リンパ節細胞を加えて培養した群では 5.9 ± 0.94 万個/ml, これに T. H. を加えた群では 9.7 ± 1.64 万個/ml であった。T. H. は in vitro で有意に ($p < 0.01$) 免疫リンパ球の抗腫瘍性を阻害している。(図 9)

実験 II. Ehrlich 癌担癌マウス局所リンパ節のマクロファージ遊走阻止活性におよぼす T. H. の影響

a. 毛細管直接法による T. H. の影響

T. H. の添加群の MI 値は $67.5 \pm 7.8\%$ であり, T. H. 非添加群は $92.5 \pm 3.2\%$ であり, 両者間に有意差がある ($P < 0.01$)。(図 10)

b. 毛細管間接法による T. H. の影響

T. H. 添加群の MI 値は $73.2 \pm 3.7\%$ であり, T. H. 非添加群は $63.5 \pm 11.8\%$ であり, 両者間には有意の差がみられない ($P > 0.5$)。(図 11)

実験 III. Ehrlich 癌担癌マウスの局所リンパ節のマクロファージ遊走阻止活性におよぼす T. H. の in vivo 投与の影響

T. H. 非投与群の MI 値は $62.8 \pm 6.4\%$ であり, T. H. 投与群は $97.5 \pm 3.6\%$ であり, 両者間には有意差がある ($P < 0.01$)。(図 12)

実験 IV. Ehrlich 癌担癌マウスの局所リンパ節の抗腫瘍移植性にたいする T. H. の影響

正常マウス・リンパ節細胞と混合した対照群は, 5 日目にすでに腫瘍触知可能であり平均 12mm^2 , 1 週後には平均 34.8mm^2 , 10 日目に 87.8mm^2 , 2

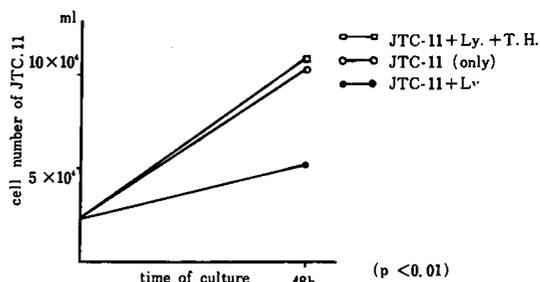


図 9 リンパ球の殺腫瘍細胞作用に対するトキシホルモンの影響

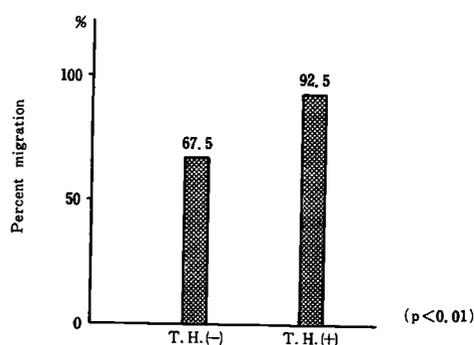


図 10 リンパ球のマクロファージ遊走阻止作用に対するトキシホルモンの影響

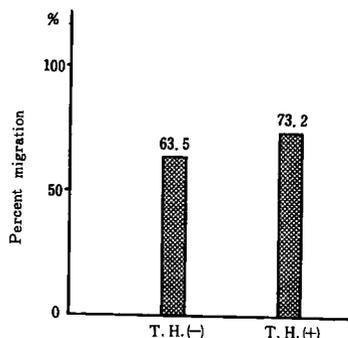


図 11 リンパ球のマクロファージ遊走阻止作用に対するトキシホルモンの影響 (間接法)

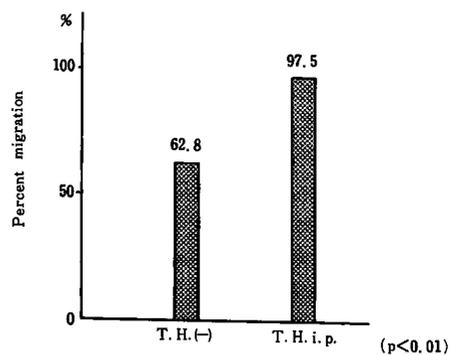


図 12 リンパ球のマクロファージ遊走阻止作用に対するトキシホルモンの影響

週目に234.5mm², 3週目に412.5mm²となった。移植10日目の局所リンパ節細胞混合群では, 10日目より平均8.8mm²となり, 1週目では全く触知不能であった。2週目で64mm², 3週目で105mm²であった。前日にT. H. を投与しておいた局所リンパ節群は1週目で平均15mm², 10日目で52.4mm², 2週目で138.6mm², 3週目で255mm²であり, T. H. 非投与群に比し有意の差をもって腫瘍の生着増殖が促進している。(図13)

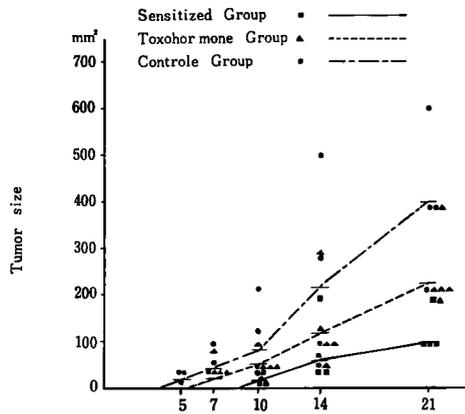


図13 リンパ球の腫瘍増殖抑制作用に対するトキシホルモンの影響

IV. 考案

1953年Foley⁽⁴⁾により化学発癌剤メチルコラントレンにより誘発された肉腫に腫瘍特異移植抗原(TSTA)が証明されて以来, ウイルス性腫瘍, 自然発生癌, 人癌にも, その発生母地でないTSTAの存在が腫瘍細胞の膜面に証明されており, 他方, 免疫監視機構の概念もひろく認められ, 胸腺依存性のTリンパ系を中心とした生体のこの免疫監視機構が, 発癌から腫瘍増殖に抑制的に作用していることは動しがたい。⁽⁵⁾TSTAに特異的に反応をおこして腫瘍を拒絶する方向に働くT細胞のいわゆる特異的細胞性免疫も, 早期癌では存在しているが, 進行癌になると低下消失する。

担癌動物のリンパ節細胞の抗腫瘍性をみる lymphocytotoxicity test を経日的に行った教室の多くの報告をみても, 進行癌ではリンパ球の抗腫瘍性あるいは殺腫瘍細胞性が低下している。原⁽⁶⁾はEhrlich腹水癌の同種移植において, 佐藤⁽⁷⁾はマウス乳癌の同系移植において, 大西⁽⁸⁾はメチル・コラントレン誘発肉腫の同系移植において, 大杉⁽⁹⁾は自然発生乳癌マ

ウスにおいて,そして小林⁽¹⁰⁾は人胃癌や乳癌において, それぞれ癌が進行すれば, まず局所のリンパ節から抗腫瘍が低下していくことを明らかにしている。また, 免疫T-リンパ球の放出するマクロファージ遊走阻止活性(MIF)を測定してみても同様の傾向がえられる。湯村はEhrlich腹水癌, メチル・コラントレン誘発癌, MH 134肝癌細胞を移植して, 種々の部位のリンパ節細胞のMIFを測定し, リンパ球の殺腫瘍作用と同様にMIFはまず局所リンパ節に進行癌では低下することをしめし, 胃癌患者において末梢血リンパ球のMIFを測定してみても, 進行したstage IVでは有意に陽性率の低下することを報告している。⁽¹¹⁾以上のT-リンパ球のしめす特異的細胞性免疫に限らず, 進行癌ではT-リンパ球の一般的な非特異的機能が下ることも広く認められている。胃癌患者188例で手術前に測定したPHAに対する末梢血リンパ球の幼若化反応と進行度をみても, 早期のstage I, IIでは幼若化率40%以上が44/51(86.3%)であるが, stage IIIでは20/41(48.8%)と低下し, stage IVでは23/96(24%)に低下してくる。ツベクリン反応やDNCB反応も進行癌で陰転することも広く知られている。⁽¹²⁾

進行癌での免疫能ことにT-リンパ球の特異的, 非特異的免疫能が何故低下するのか現在の大きなテーマとなっているが, 特異的免疫機能の低下因子としては次のものが挙げられよう。1. 阻止因子。Hellströmらが担癌生体の血清中にみいだしたもので腫瘍細胞のTSTAに付着して免疫リンパ球の接着を妨げ,

腫瘍のautoenhancementを招来するものである。

2. 免疫グロブリン。腫瘍のTSTAに結合するためにリンパ球の活動が阻害され, enhancementが起こる。
3. Purgigおよびmodulation。腫瘍の細胞膜面に抗体が結合するため細胞膜面から一時的に抗原が消失する。
4. 細胞性免疫自体の低下。TSTAは一般にweak immunogenであるが, 腫瘍増殖に伴うTSTAの過剰の存在により免疫学的寛容が起こる。

非特異免疫能の低下因子としては, その因子を血清中に求めるものが多い。漆崎によると癌患者血清中の α , β -グロブリン分画と癌に特徴的な今一つの分画にリンパ球のPHA幼若化反応を抑制する因子があるという。その他, α -fetoproteinやcarcinoembryonic antigen(CEA)にもPHA幼若化反応や羊赤血球に対する抗体産生を抑える力のあることが知られている。

他方、癌の全身障害の一つとして、Green stein 等⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾のマウス及びラットの研究によって、肝臓カタラーゼの著明な減少がみだされている。中原⁽¹⁷⁾は癌組織が一種の物質を分泌し、それが血液を介して肝臓に至り、肝カタラーゼを減少せしめると考え、癌組織より一種のポリペプチドを濃縮分離し、癌組織が生産する特殊な毒作用を有する一種の内分泌物とみて、「トキソホルモン (T. H.)」と命名している。

Kampschmidt 等⁽¹⁸⁾はこれを追試して肝および腎カタラーゼ低下作用の他に催貧血性、血清鉄の低下作用のあることをみており、T. H. は癌患者の悪液質を惹起する一因と考えられる。

秋川⁽¹⁹⁾は癌患者の尿を D E A E -Sephadex column にかけて、肝カタラーゼ低下作用は全分画に、血清鉄低下作用因子は 1 ~ 3 分画にあることをみている。他方人胃癌組織抽出 T. H. の同一 column による分画で、尿の場合と同じ 1 ~ 3 分画に活性が証明されており、T. H. が血中を循環して最終的に尿中に排泄されるであろうとの推論が成立する。本論文ではこの T. H. に T-リンパ球の機能抑制作用のあることを明らかにしたわけである。すなわち、癌が進行するにつれ癌組織より産生放出される T. H. が増量し、次第に T-リンパ系を障害すると思考される。

Ehrlich 癌 500×10^4 コを背部皮下に移植後、経日的に局所リンパ節細胞の MIF と抗腫瘍性を測定してみると、MIF は移植後 4 日目に最強となり、抗腫瘍性は移植後 10 日目に最強となる。そこで、T. H. の T リンパ球の特異的細胞性免疫能に及ぼす影響をみるさい、MIF では移植 4 日目のリンパ節を、抗腫瘍性あるいは抗腫瘍移植性の測定には移植 10 日目のリンパ節を用いた。担癌マウスの腹腔内に肝カタラーゼ活性の低下を来す最下限量の T. H. を注射してやると、腋窩の局所リンパ節の MIF も抗腫瘍移植性も有意に低下することから、T. H. は推定通り、体液の循環を介して局所リンパ節リンパ球に至り、その活性を低下せしめるものといえよう。また、Ehrlich 癌株化 JTC-11 細胞にも、正常リンパ球にも殆ど影響を与えない微量の T. H. (0.1 % ml) を、in vitro の培養系に加えておくと、in vitro での局所リンパ節細胞の抗腫瘍性 (殺細胞性) も抑制され、MIF の活性も阻害される。ことに、後者の MIF に及ぼす影響の中、局所リンパ節細胞とマクロファージを毛細管につめ、培養液中に T. H. を入れて反応させる毛細

管直接法では、MIF 活性が有意に低下するのに、間接法で先にリンパ球に MIF をつくっておいて、後から MIF をマクロファージに作用させる場に T. H. を加えておいたのでは、MIF 活性が阻害されない。このことは、T. H. がマクロファージの遊走運動に抑制的に作用するのではなく、局所リンパ節リンパ球に直接作用することを示している。以上より、T. H. は少くとも免疫監視機構の中軸をなす T-細胞に直接作用して、活性を阻害するものといえよう。本論文以外にも、最近 T. H. を免疫系に作用させた報告があるが、いずれも担癌生体のもつ免疫リンパ球にたいする作用をみたものではない。

Masaki, H. et al⁽²⁰⁾ は、癌細胞核より得たクロマチンに免疫抑制活性をみている。Yamazaki, H. et al⁽²¹⁾ は、癌性腹水より分画された画分に強い抑制活性をみている。Motoki, H. et al⁽²²⁾ は、癌細胞より活性成分を精製し、免疫抑制活性をみている。北川は T. H. をマウスに抗原注射する前後に投与し、担癌時と同様な一次免疫反応の遅延がみられることを観察し、⁽²³⁾ T および B 細胞活性発現をみる実験で T. H. に癌性腹水の免疫抑制効果にはほぼ匹敵する活性をみている。⁽²⁴⁾

T. H. は進行癌での特異的、非特異的免疫能低下の有力な 1 因子をなしているものといえよう。将来 T. H. の血中及び尿中の測定が臨床ルチン化され、癌の進行の程度、癌の存在の有無、予後の判定等に利用されるようになれば、癌の治療上有力なる指標になるものと思われる。

V. 結 語

- 1) T. H. は in vitro で局所リンパ節細胞の抗腫瘍性を抑制する。
- 2) T. H. は in vivo での中和腫瘍移植実験において、局所リンパ節細胞の腫瘍増殖抑制効果を減弱せしめる。
- 3) T. H. は in vitro のマクロファージ遊走阻止試験に於いて、直接法において免疫リンパ球に対して、免疫抑制効果を示した。間接法に於ては効果を示さなかった。これはリンパ球そのものに対して作用するのであって、マクロファージ遊走阻止因子に作用するのではないことを示す。

稿を終るにあたり終始御指導を載いた田中早苗教授、折田薫三講師に感謝の意を表する。

又、Toxohormone に関して御指導載いた徳島大学医学部藤井節郎教授に深謝する。(本論文の要旨は第 31 回及び第 32 回日本癌学会において発表した。)

文 献

- 1) 浜崎充産：岡山医学会雑誌，76：1，1964.
- 2) Fujii, S., Kawachi, T., Okuda, H., Haga, B., Yamamura, Y. : *Gann*, 51：223, 1960.
- 3) 湯村正仁, 内田善夫, 国米欣明, 折田薫三, 田中早苗：臨床免疫，5：643, 1973.
- 4) Foley, E.J. ; *Cancer Res.*, 13：853, 1953.
- 5) 折田薫三：内科，32：414, 1973.
- 6) Hara, S. : *Acta Med. Okayama*, 19：91, 1965.
- 7) Satoh, K. : *Acta Med. Okayama*, 20：261, 1966.
- 8) 大西信行：岡山医学会雑誌，86：527, 1974.
- 9) Ohsugi, M. : *Acta Med. Okayama*, 25：229, 1971.
- 10) 小林雅己：岡山医学会雑誌，85：231, 1973.
- 11) Yumura, M. : *Acta Med. Okayama*, 30：37, 1976.
- 12) Orita, K., Miwa, H., Fukuda, H., Yumura, M., Uchida, Y., Mannami, T., Konaga, E. & Tanaka, S. : *Cancer*, 38：2343, 1976.
- 13) 漆崎一郎, 後町洋一, 長井忠則, 西条登, 小山隆三, 福田守道：最新医学；29：1775, 1974.
- 14) 漆崎一郎：日本医事新報, No2688：3, 1975.
- 15) Greenstein, J. P., Jenrette, W. V., & What, J. : *Jour. Nat. Cancer Inst.*, 2：283, 1941.
- 16) Greenstein, J. P., & Andervont, H. B. : *Jour. Nat. Cancer Inst.*, 2：1345, 1942.
- 17) Waro Nakahara and Fumiko Fukuoka : *Gann*, 40：45, 1949.
- 18) Ralph F. Kampschmidt, Mabelle E. Adams, and Thomas A. McCoy : *Cancer Res.*, 19：236, 1959.
- 19) 秋川恵二：札幌医誌，32：160, 1967.
- 20) Masaki, H., Takatsu, K., Hamaoka, T. & Kitagawa, M. : *Gann*, 63：633, 1972.
- 21) Yamazaki, H., Nitta, K. & Lumezawa, H. : *Gann*, 64：83, 1973.
- 22) Motoki, H., Kamo, I., Kikuchi, M., Ono, Y. & Ishida, N. : *Gann*, 65：269, 1974.
- 23) 北川正保：臨床科学，3：959, 1974.
- 24) 北川正保：医学のあゆみ，91：426, 1974.

Effects of toxohormone on cancer immunity

Koichi SUZUKI

Department of Surgery, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

(Director : Prof. Sanae Tanaka)

Toxohormone (T.H.) was made to react with the series of tumor immunity in experimental animals and the following results were obtained.

1. T.H. was found to inhibit the anit-tumor activity of regional lymphnode cells in the Ehrlich cancer bearing mice *in vitro*.
2. T.H. proved to diminish the inhibitory activity of regional lymphnode cells on tumor proliferation in the neutralization-tumor transplantation tests *in vitro*.
3. T.H. showed an inhibitory activity on immune lymphocytes in the direct method of the macrophage migration tests *in vitro*. However, by the indirect method, it did not show such activity. This seems to be due to the fact that T.H. acts directly on lymphocytes but not on the inhibitory factor of macrophage migration.

T.H. may be a factor suppressing cancer immunity in advanced cancer cases nonspecifically.

Acknowledgement

The author wishes to express profound thanks to Prof. Sanae Tanaka and assoc. Prof. Kunzo Orita for the kind guidance throughout this work. Acknowledgement is also due to Prof. Setsuro Fujii of Osaka University Medical School for advices about the use of toxohormone.