

担癌生体における遅延型アレルギーの研究

第 2 編

担癌動物における癌増殖と遅延型アレルギーの関連性について

岡山大学医学部第一外科（指導：田中早苗教授）

神 原 武 志

〔昭和42年10月11日受稿〕

目	次
第1章 緒言	第6節 腫瘍移植
第2章 実験方法	第7節 脾細胞採取法
第1節 実験動物	第8節 混合培養法
第2節 実験腫瘍	第9節 各種臓器の重量測定法
第3節 実験材料	第3章 実験成績
第1項 B. C. G. 液および、ツベルクリン液	第1節 B. C. G. 感作マウスのツベルクリン皮内注射局所の肉眼的及び組織学的所見
第2項 アヂュヴァント液	第4章 総括並びに考案
第4節 感作方法	第5章 結 論
第5節 ツ反応陽性判定法	
第1章 緒 言	第2章 実験方法
第1編において、癌患者のツベルクリン反応陰性率は、癌の進展とともに増加するという事を明らかにし、癌の進展につれて宿主の免疫産生機構であるリンパ系組織が次第に障害される結果、随伴して、ツベルクリン、アレルギーも抑制されるものと考えた。一方、教室の原 ¹⁾ (1965)は、Ehrlich 癌を移植された早晚腫瘍死する運命にあるマウスの局所リンパ節細胞、あるいは脾細胞には、移植2週間目のものには抗腫瘍性が高く、腫瘍死しはじめる末期になると、抗腫瘍性が消失するという事を Ehrlich 癌より株化した JTC-11 細胞を用いて、in vitro の組織培養で明らかにしている。B. C. G. にてツベルクリン反応陽性のマウスを作製し、Ehrlich 癌をこれに移植して、癌の増殖状態、および局所リンパ節細胞の抗腫瘍性の推移などを、ツベルクリン陰性マウスのそれらと比較し、癌の進展度とツベルクリンアレルギーの関連を明らかにするべく実験を行なった。	第1節 実験動物 岡大医学部内マウスコロニーにて飼育された生後2～3ヶ月の D103 系マウスを用い、オリエンタル酵母 MF-1 固型飼料と水で飼育した。
	第2節 実験腫瘍 岡大癌源病理部にて継代された腹水癌および、これより株化された JTC-11 細胞を用いた。
	第3節 実験材料
	第1項 B. C. G. 液及びツベルクリン液 B. C. G. 液は日本ビーシージー製造株式会社の乾燥 B. C. G. ワクチン皮内用液を用いる。使用に際しては生理的食塩液にて 1.0mg/1cc の浮游液とする。ツベルクリン液は第1編において用いた 2000 倍ツベルクリン液を用いた。
	第2項 アヂュヴァント液 B. C. G. を注射する際、B. C. G. 液と等量のアヂュヴァントを用いたが、これは Difco 製の incomplate Adjuvant を用いた。
	第4節 感作方法

D103マウスに B. C. G. 0.5cc に incomplete Adjuvant 0.5cc 加えて混合し、油中水滴状態液をつくり、マウス臀部皮下に注射し、その後7日目に B. C. G. の生理的食塩水浮游液 0.5cc を静注して、追加免疫を行なう。無処置マウス及び Adjuvant のみを 0.5cc 臀部皮下に注射したマウスを作り、実験対照群とした。

第5節 ツ反応陽性判定法

上記各群のマウスについて最終感作後、2週間目にそれぞれの背部の毛を、エパークリームで取り除き、2000倍ツベルクリン液 0.1cc を皮内注射後48時間で、注射局所の浮腫の直径を計測する。他方、横径×縦径 9mm² 以上のものを陽性と判定した注射局所の皮膚を切除してホルマリン固定を行ない、H. E 染色にて組織的に検査を Coe ら²⁾ (1966) の方法に準じておこなった。とくに血管周囲の単核球浸潤、小血管の変性壊死に注目した。

第6節 腫瘍移植

ツベルクリン反応テスト後直ちに Ehrlich 癌 500 万個を B. C. G. 感作群 12 匹及び Adjuvant のみのコントロール群 12 匹に移植した。部位は頸部に近い背部皮下で、その後4日おきに腫瘍の大きさをノギスを用いて判定した。

第7節 脾細胞採取法

Ehrlich 癌移植後、1週目、2週目、3週目、4週間目および6週目のマウスを数匹ずつ断頭、十二分に脱血して、脾を採り、ハンクス液中で細切し、脾細胞浮游液を作り、その浮游細胞を 1000 rpm 10 分間遠沈し、その沈渣を、ハンクス液中で充分に同上2回洗滌し実験に用いた。

第8節 混合培養法

原の方法に従い、第7節にて採取した各群の脾内リンパ球様細胞 200×10⁴ コに Ehrlich 癌 JTC-11 10×10⁴ コを加え、これに牛血清と Y. L. E. を 1 : 20 の割で加え計 10cc とし組織培養試験管内に入れ、37°C で 24 時間、48 時間と 5 度の角度を持たせ培養する。JTC-11 細胞に B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群脾内リンパ球様細胞、Adjuvant のみ注射後 Ehrlich 癌移植群脾内細胞、Adjuvant のみ注射後 Ehrlich 癌を移植しない群、およびコントロールとしての無処置マウス脾細胞をそれぞれ加えて培養し、24 時間および 48 時間後の癌細胞数を Sanford の核数計算により算定した。

第9節 各種臓器の定量測定法

早朝空腹時の断頭ト殺前にマウスの体重を計測し、

腫瘍移植後 1 週目、2 週目、3 週目、4 週目および 6 週目に各群の中よりマウス 3 匹ずつを殺し、脾、肝、腎、肺、の重量を正確に測定し Simonsen (1958) による Organ-Assey をおこなった。各臓器につき $\frac{\text{実験群の臓器重量}}{\text{実験群の体重}} \div \frac{\text{対照群の臓器重量}}{\text{対照群の体重}}$ をその指標とした。

第3章 実験成績

第1節 B. C. G. 感作マウスのツベルクリン皮内注射局所の肉眼的および組織学的所見

マウスの B. C. G. 感作の 2 回目の静注で 16 匹中 1 匹のマウスが痙攣を起して死亡した。B. C. G. 感作群では発赤のともなわない浮腫と硬結をみとめる。コントロール群は全例浮腫および硬結は認めなかつた。B. C. G. 感作完了マウス 15 匹に、さらに 2 週経過後のツ反応をおこなったところ、第 1 表のごとく全例陽性となる。そこで Ehrlich 癌 500×10⁴ コ移植を行ない、12 日後および 30 日後にツ反応をみると、そのツ反応の出方が次第に弱まってきているのがわかる。30 日後では全例とも陰転している。組織学的にみると、B. C. G. 感作後 2 週後のツベルクリン注射局所 48 時間後の皮膚は、写真 (1) のごとく、皮下の真皮層組織は浮腫性で多数の組織球、単球、小

表 1 マウス B. C. G 感作後ツベルクリン反応

マウス番号	B. C. G 感作後 2 W		Ehrlich 癌移植後 12 日目		Ehrlich 癌移植後 30 日目	
	浮腫	潰瘍	浮腫	潰瘍	浮腫	潰瘍
No. 1	7×5	+	13×8	+	5×5	-
2	8×6	+	9×10	-	6×7	-
3	8×8	+	死亡			
4	7×4	-	10×10	+	5×5	-
5	6×4	+	9×5	-	5×5	-
6	8×8	+	8×8	+	死亡	
7	6×5	+	死亡			
8	6×6	+	6×9	-	6×7	-
9	6×6	-	3×5	-	死亡	
10	5×5	-	9×10	+	5×5	-
11	6×7	+	9×9	+	死亡	
12	8×8	+	9×11	+	5×5	-
13	死亡		死亡			
14	10×10	+	7×7	-	5×5	-
15	5×8	-	6×6	-	0	-
平均	6.8		8.1		6.1	

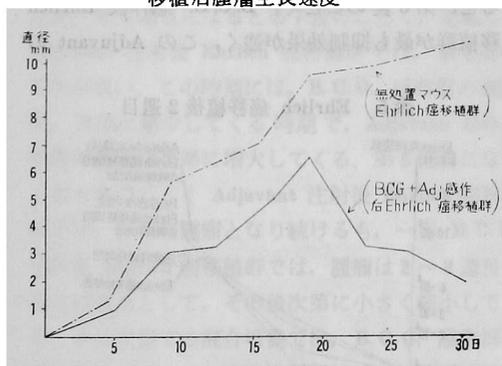
数のリンパ球の浸潤があつて、これらの細胞はことに血管周囲において多数にみとめられる。その他は結締織原細胞の増殖をみとめる。真皮には皮下組織と同種類の遊走細胞の浸潤が軽度にとめられる。表皮のところどころが落脱し、一部に壊死を起して、多形細胞の浸潤がみとめられる。この組織像は Coe²⁾ らのいう、delayed hyper-sensitivity 陽性像に一致するものである。一方 incomplete Adjuvant のみの注射をうけたマウスのツベルクリン注射局所の皮膚の組織所見は、変化にとほしく、皮下に浮腫は認められず、わずかの単球、リンパ球、結締織原細胞の増殖を血管とは無関係にみとめるにすぎない。この像では delayed hyper-sensitivity 陰性であるといえる。

第2節 腫瘍移植実験

第1項 ツ反応陽性マウス群

第1節のごとくにつくつたツ反応陽性マウス10匹の背部皮下に Ehrlich 癌 500×10⁴ コを移植し、その腫瘍の増殖を経日的に計測するに、第2表のごとく、B. C. G. 感作群では、移植後5日目にやや腫瘍

表2 Diez マウス Ehrlich 癌5×10⁶ 個移植后腫瘍生長速度



として触知できるものがあるが、最も大きいもので 2×1.5 mm で、ほとんどが腫瘍をふれない 9日目では平均 4~9 mm 直径となり、やや成長しているが、腫瘍の触知がころうじて出来るものも数例ある。12日目には1例の触知不能例をのぞき、7×6.2 mm から、1×1 mm 直径の間に腫瘍が成長してきた。続いて16日目、19日目、23日目にかけて腫瘍が最大となり、その後26日、32日になると今まであつた腫瘍が次第に消失・縮小してくる。39日目には1例の7×10 mm の腫瘍をもつもの以外はほとんどふれなくなつた。この1例も腫瘍が壊死を起し、潰瘍を作つて、腫瘍としてはほとんど認められない

程度のものであつた。しかもその潰瘍は次第に小さくなっていく傾向にあつた。

第2項 ツ反応陰性コントロール群

ツ反応陰性群 10 匹は、すでに5日目に 4.5×4.0 mm より 1.5×1.0 mm に至る腫瘍を作り、全例触知可能であり、明らかに、B. C. G. 感作群との間に差があつた。9日目になると急速に増大し 9×8 mm より 1.5×1.5 mm に至る腫瘍の大きさになつた。B. C. G. 感作群に比して非常に増大速度の早いのがわかる (第2表)。

第3節 感作マウス腫瘍移植後各臓器重量の変動
各群の臓器別の値は、第3表のごとくである。すなわち、各臓器により、Ehrlich 癌移植による影響をみると、肺は比較の変動が少なく、B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群より、かえつて Adjuvant のみの方が重量が増している (表3の1)。腎はあまり変化がないが、Adjuvant のみの場合が重量減少している (表3の2)。脾が最も変化が強く、いずれの場合も重量が増しているが、特に、B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群は、非常に増し、無処理群の約2倍にもなつている。Adjuvant 注射によつても約1.5倍にふえ、さらにそれに Ehrlich 癌を移植したもの

表3の1 肺の重量変動

+E: 処置後 Ehrlich 癌を移植せるもの

	B. C. G. +E.	Adj. +E.	Control	Adjuvant
1. W.	0.20			0.30
2. W.	0.25		0.20	0.20
3. W.	0.20			0.20
4. W.	0.20	0.20	0.30	0.30
6. W.	0.20	0.15	0.10	0.12
	0.21	0.17	0.20	0.22
Organ-Assey.	1.107	0.914	1.000	1.198

表3の2 腎の重量変動

	B. C. G. +E.	Adj. +E.	Control	Adjuvant
1. W.	0.30			0.30
2. W.	0.40		0.55	0.35
3. W.	0.50			0.30
4. W.	0.50	0.40	0.40	0.40
6. W.	0.40	0.40	0.30	0.30
	0.402	0.400	0.415	0.330
Organ-Assey.	1.015	1.033	1.000	0.940

表3の3 脾の重量変動

	B. C. G. +E.	Adj. +E.	Control	Adjuvant
1. W.	0.30			0.19
2. W.	0.37		0.07	0.17
3. W.	0.20			0.20
4. W.	0.30	0.15	0.10	0.20
6. W.	0.20	0.30	0.07	0.10
	0.27	0.225	0.12	0.172
Organ-Assey	2.169	1.849	1.000	1.541

表3の4 肝の重量変動

	B. C. G. +E.	Adj. +E.	Control	Adjuvant
1. W.	1.20			0.85
2. W.	1.32		1.05	1.50
3. W.	1.80			1.30
4. W.	2.00	1.40	1.10	1.20
6. W.	1.20	1.30	1.05	1.20
	1.50	1.35	1.07	1.21
Organ-Assey	1.239	1.343	1.000	1.326

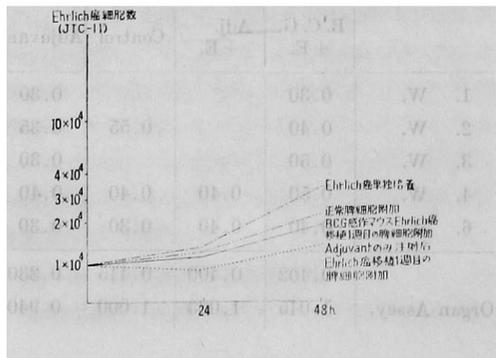
では約2倍にふえている(表3の3)。次に肝では各群とも多少の増加がみられる(表3の4)。一般にR. E. S. 系の変化が強い。

第4節 混合培養

第1項 B. C. G. 感作群

組織培養の実験では、Ehrlich 癌移植後1週目では第4表のごとく、B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群では、感作脾内細胞付加は、対照群の正常マウス脾内細胞付加と大体同程度の、軽度増殖抑制効果がみられた。移植後2週目になると、次の5表のごとく、24時間では増殖抑制効果をもとめる。第3週に

表4 Ehrlich 癌移植後1週目



なると第6表のごとく、B. C. G. 感作群では、腫瘍増殖抑制効果は低下してくるが、腫瘍は次第に小さく縮小してくる。一方 Adjuvant のみの群では続いて腫瘍は増大を続ける。第6週目になると、第8表のごとく Adjuvant 注射後 Ehrlich 癌移植群では腫瘍は続いて大きく巨大に成長し続けているが、このB. C. G. 感作群の腫瘍は2~3週目が最大で、その後次第に小さく縮小してくるのがみられる。その状態での脾内細胞の、JTC-11細胞の混合培養では、B. C. G. 感作群では24時間で、抗腫瘍性があるが、それ以後48時間ではコントロール群と大差をみとめず、抗腫瘍性の低下していることがわかる。

第2項 Adjuvant のみ注射群

Adjuvant のみ注射後 Ehrlich 癌移植後1週目ですでに2x2mm程度の腫瘍が出来ており、B. C. G. 感作群と比して、腫瘍が大きく、成長も早い。移植後1週目の脾内細胞とJTC-11細胞との混合培養では、脾内細胞には、24時間、48時間とも、強い増殖抑制効果が見られる。2週目になると第5表のごとく、B. C. G. 感作後、Ehrlich 癌移植群と同じ様に、24時間では増殖抑制効果を認めるも、48時間ではほとんど増殖抑制効果を認めない。第3週目になると、第6表のごとく、B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群が最も抑制効果が強く、この Adjuvant の

表5 Ehrlich 癌移植後2週目

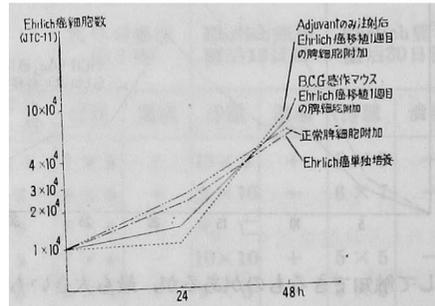


表6 Ehrlich 癌移植後3週目

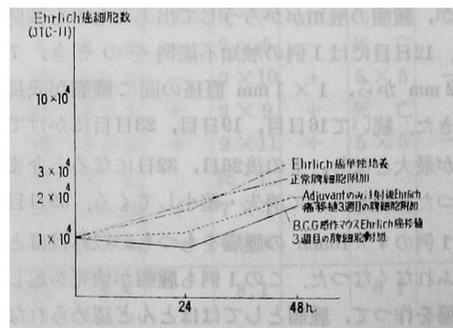


表7 Ehrlich 癌移植後4週目

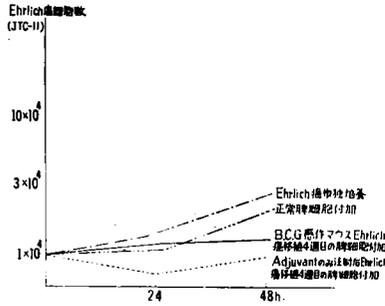
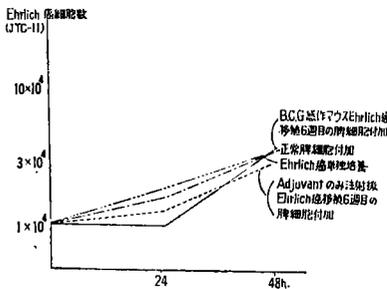


表8 Ehrlich 癌移植後6週目



み注射後 Ehrlich 癌移植群は、中等度の抑制効果を示す。第4週目になると第7表のごとく、逆転して、Adjuvant 注射後 Ehrlich 癌移植群では、最も抑制効果が強い。この時期には、B. C. G. 感作群の腫瘍は、次第に縮小してくる時期で、Adjuvant のみ移植群の腫瘍は次第に増大してくる。第6週目になると第8表のごとく Adjuvant 注射後 Ehrlich 癌移植群では、巨大な腫瘍となり続けるも、一方 B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群では、腫瘍は2~3週目を最大の頂点として、その後次第に小さく縮小してくる。その状態での混合培養では、B. C. G. 感作群と同じ様に Adjuvant のみ注射群では、24時間では抗腫瘍性があるが、それ以後48時間では、コントロール群と大差をみとめなかつた。すなわち全般的に抗腫瘍性は腫瘍増大して末期になるにしたがひ、次第に低下している。

第4章 総括並びに考按

ツベルクリンアレルギーと腫瘍増殖の関連を考える場合、種々因子があるが、一つは、癌には宿主に欠けている特異抗原があるのか否か、あるとすれば宿主はいかなる形でこれを not-self と認識して反応をおこしているのか。今一つは、宿主にツベルクリンアレルギーを惹起してやると宿主の免疫反応系

は、いわゆる非特異的な網内系の反応を含めていかに変動するのか。これらはいずれも未解決な推測の域を出ない点が多い。

人癌に特異抗原があるか否かは、不明であるが、化学薬物による誘発癌、たとえば methylcholanthrene 誘発肉腫において Foley⁴⁾(1953) や Prehn & Main⁵⁾(1957) および Klein ら⁶⁾(1960) が dibenz-anthracene において、Prehn⁷⁾(1960) が benzpyrene において、Prehn⁸⁾(1963) がミリポア膜の皮下挿入でつくった肉腫において、特異抗原を証明している。これら、現在の唯一の証明法とも言える in vitro における抗腫瘍移植性を応用したものである。これら腫瘍は、それら宿主のリンパ組織を介して not-self として認識されており、抗腫瘍性の作用は、それら宿主の流血中抗体にあるよりは、むしろリンパ球様細胞にあるといわれている。しかも各個体に発生した腫瘍抗原には交叉がほとんどみられない。Ehrlich 腹水癌は数十年前雑系マウスに発生して雑系マウスにより継代されてきた non-specific の癌であるから、これをおる純系のマウスに移植すると、宿主は Ehrlich 癌の有する癌特異抗原と Ehrlich 癌原発の雑系マウス特有の移植抗原 (Histocompatibility gene) にたいして、おそらくはリンパ系組織を介して反応を起すと思われる。すなわち血中抗体ではなくして遅延型過敏性反応に属する細胞性抗体をもつて、これら抗原に反応するものと思われる。しかし一般には癌細胞の強い増殖が宿主の特異的、非特異的抵抗に打ちかつたため宿主の抵抗性が全く前景に出ない。他方ツベルクリンアレルギーは典型的な遅延型過敏性反応に属するもので、この反応が血中抗体でなく、細胞性(リンパ球性)抗体により惹起されることは良く知られている。またある抗原をもつて生体を感作するさい、血中抗体産生と遅延型過敏性反応がおこるわけであるが、この相互関連については完全に明らかといえない。これら二つの免疫反応は根本的に異なつたものであろうとするものが多い。たとえば、6-MP, (6-mercapto purine) の投与は、遅延型過敏性反応は抑えられるが血中抗体産生は抑えられないとか (Borel & Schwartz, 1963⁹⁾, 1964¹⁰⁾, Spiegelberg & Miescher¹¹⁾, 1963)。無ガンマグロブリン血症の患者は血中抗体産生は著明に抑えられるが、遅延型過敏性反応は正常である (Good. ら¹²⁾ 1956) とか、ホヂキン氏病においては、これが逆に出る (Kelly. ら¹³⁾ 1960) といった論文がうらずけるものである。さらにはこれら細胞性抗体の発現を

血中抗体が抑制する、いわゆる *enhancement* の現象があつて、癌の増殖にも関連する可能性が考えられている (Möller¹⁴⁾, 1965,). この両抗体の相反作用は同種移植片の *enhancement* においては良く知られているところである (田中, 折田¹⁵⁾ 1966). また生体を *endotoxin* や *zymosan* で前処理したり, B. C. G. の感染をおこさせてやると生体の反応が増強されることも知られており, *zymosan* (Brandér¹⁶⁾ 1958) や B. C. G. (Old¹⁷⁾ 1959) で前処置しておくことある種の可移植性腫瘍の増殖が抑制されることも知られている. B. C. G. 感染を Swiss Ha/ICR マウスにおこさせ, S-180 や Erlich 腹水癌細胞を移植したり, C₆₇ BL/OI マウスに, Ca-755 を移植しても, いずれも無処置マウスのそれらに比し増殖が抑制される (Old¹⁷⁾ 1959, 1961), 同様なことはラットにおいてもみられている. B. C. G. 処置マウスの抗腫瘍性は, B. C. G. 1mg/匹の場合 S-180 にたいしては最も強く, 21匹中19匹に治癒がみられたという. これら腫瘍は宿主からみると, 一種の同種移植片であるから, より自然発生腫瘍に近づけるため Old¹⁸⁾ ら (1961) は *Methylcholanthrene* や *Dibenzporene* で誘発癌を作り, これを前もつて B. C. G. 感染をおこさせた同系マウスに移植して, 腫瘍の増殖態度をみているが, 移植腫瘍の45%が有意の差をもつて抑制され, 10%が *enhance* され, 残りの腫瘍の45%には影響が全くみられなかつた. もちろん無処置マウスに移植するも不可逆性の増殖をするものである. ある抗原と *Adjuvant* を用いて動物を免疫すると, 抗原にたいして非特異的な局所リンパ節細胞の増殖がおこり, その後おくれ, 特異抗体に直接関連するリンパ球または形質細胞が増殖してくるといわれている (尾曾越¹⁹⁾ 1966). Talmage & Perlman²⁰⁾ 1963) も, すでにのべているが, すべての抗原は宿主に対して二つの作用をもち, その一つは, リンパ球を非特異的に刺激して, これを増殖せしめる作用であり, いわば *Adjuvant* と同質的作用であり, 今一つは抗体を産生にみちびく特異的の刺激作用である. 以上のことを考慮すると, B. C. G. -*Adjuvant* で遅延型過敏性反応を惹起せしめたマウスに Ehrlich 腹水癌を移植すると, Ehrlich 癌の有する癌特異抗原と *histoincompatible* の移植抗原に対する抗体がより強く産生せられ腫瘍の増殖が抑制されるものと思われる. かかる B. C. G. 感染マウスに腫瘍を移植してその腫瘍の増殖と共に, いかようにツベルクリン反応(遅延型過敏性の程度)

が変化するのか, すなわち腫瘍の増殖につれて, 人癌でみたようにツベルクリン反応陰性が増加するのかどうかを検討するつもりであつたが Ehrlich 癌移植時には全例に腫瘍の退縮がみられ, 人癌でえたデータの解析にはなりえなかつた. しかしながら, Ehrlich 癌移植後ツベルクリン皮内反応が減弱の傾向はみられている. また癌移植時の局所リンパ節細胞に抗腫瘍性のみられることは *in vitro* の組織培養法を用いて教室の原¹⁾ (1965) が Ehrlich 癌の同種移植において, 佐藤²¹⁾ (1966) 田中・折田(1966)²²⁾ が Cb 系マウス乳癌由来の M 株や C₃H 系マウス乳癌由来の A 株細胞の同系マウス移植において, 局所リンパ節には抗腫瘍性のあることを明らかにし, C₃H 系マウスに *Methylcholanthrene* 誘発肉腫をつくり, それを同系移植してもやはり局所リンパ節細胞に抗腫瘍性のあることをみ出ししている (Rosenau & Morton²³⁾ 1966 田中ら²⁴⁾ 1966). すなわち Rosenau²⁵⁾ (1964) や Bronde²⁵⁾ (1964) がみたように同種移植片にたいして宿主が局所リンパ節を介しておこる反応と同様の反応がみられるわけである. すなわち腫瘍細胞の有する抗原が宿主のリンパ系組織に作用していると思される. B. C. G. 感作マウスに Ehrlich 癌を移植した場合, かかる *in vitro* の培養法でみだされる局所リンパ節細胞の抗腫瘍性の変動は極めて興味ある知見である. 佐藤²⁷⁾ (1966) は B. C. G. -*Adjuvant* によるツベルクリン陽性 C₃H マウスをつくり, この局所リンパ節を C₃H 系マウス由来の A 株乳癌細胞に作用せしめたが全く抗腫瘍性がみられないことを述べている. *Adjuvant* だけや, B. C. G. 加 *Adjuvant* 注射マウスに Ehrlich 癌を移植した場合の局所リンパ節細胞が無処置マウスに移植した場合のそれに比し, 強い抗腫瘍性を *in vitro* でしめすことは Talmage や Perlman の仮説を裏付けるものと思われる. ただここで *Adjuvant* のみの注射の方が, B. C. G. 加 *Adjuvant* 注射群のそれよりも抗腫瘍性が高く局所リンパ節細胞に出たという点は, 癌の抗原量に関係するものと思われる. 前者では癌の増殖が強いため, 局所リンパ節を感作するのに十二分の抗原が供給可能であるが, 後者では大なる腫瘍を形成する以前に, すでに退縮, 消失するため, 局所リンパ節の抗原の持続的補給が不足してその結果, リンパ節の感作が不十分になる故, 後者の抗腫瘍性が前者のそれにおとるものと思されよう. 免疫抗体産生には絶ざる抗原の刺激が必要なことは, すでに周知のことである (Camrbell &

Garvey²⁸⁾ 1963). 一方、宿主を同種移植片で免疫するとき、リンパ系組織が増殖、増大することもよく知られており Andre. ら²⁹⁾ (1962) が家兎において教室の国米³⁰⁾ (1966) がマウスにおいて詳細に研究している。国米は Simonsen の Organ enlargement assay を用いて C₃H 系マウスと A 系マウス内の同種移植時の脾や肝、腎臓、胸腺の重量変動を測定し、H-2 抗原数の多い A 系リンパ球で、H-2 抗原数の少ない C₃H 系マウスを免疫した方が、肝・脾の増大がその逆の組合せの場合に比し数倍高く、Spleen Index や Liver Index が高く出ることをみている。すなわち Simonsen の Organ-enlargement assay は忠実に免疫反応の強さを反映するといえる。したがって、本論文において B. C. G. 加 Adjuvant で感作され、さらに Ehrlich 癌を移植されたマウスにおける Spleen Index や Liver Index が高いということは当然であるといえよう。すなわち、かかる前処置により特異的遅延型過敏性反応の下地が出来上り、この上に Ehrlich 癌なる抗原が加われれば、さらに網内系の細胞が増殖を促進され、その結果臓器が肥大するものと思われる。以上ツベルクリン陽性動物と癌の増殖の関係を検討したが Ehrlich 癌での実験をさらに同系癌移植あるいは自家発生癌の場により詳細に検討する必要がある。

第5章 結 論

1) 担癌マウスのツベルクリン遅延型アレルギー

主 要 文 献

- 1) Hara, S. : Cellular antibody in mice bearing Ehrlich cancer. I. A quantitative study on antitumor activity of cellular antibody in vitro. *Acta Med. Okayama* **19**: 91-98, 1965.
- 2) Coe, J. E., Feldman, J. D., & Lee, S. : Immunologic competence of thoracic cells. I. Delayed hypersensitivity. *J. exp. Med.* **123**: 267-281, 1966.
- 3) Simonsen, M., Engelbreth-Holm, J., Jensen, E. & Poulsen, H. : A study of the graft versus host reaction in transplantation to embryo, F1 hybrids and irradiated animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **73**: 834-841, 1958.
- 4) Foley, E. J. : Antigenic properties of methylcholanthrene-induced tumor in mice of the strain of origin. *Cancer res.*, **13**: 835-837, 1953.

は、癌進展と共に減弱して来る。

2) B. C. G. 感作により、純系マウスをツベルクリン陽性にすることができる。

3) ツベルクリン陽性マウス、およびコントロール Adjuvant のみ注射群の間で、Ehrlich 癌移植後、腫瘍生長を経日的に見るとツ反応陽性の動物は2~3週で腫瘍増大となり、その後次第に腫瘍は縮小して来るが、コントロール Adjuvant のみ注射群では不可逆性の増殖をつづける。

4) B. C. G. 感作後 Ehrlich 癌移植群および、コントロール Adjuvant のみ注射後 Ehrlich 癌移植群の脾細胞を Ehrlich 癌株化 JTC-11 細胞と混合培養し、抗腫瘍性を比較すると、腫瘍の大きさに比例した抗腫瘍力を最初のうちは示すが、その後、B. C. G. 群では腫瘍が縮小しても抗腫瘍力が持続する。Ehrlich 癌移植後の担癌動物の脾内リンパ球様細胞は抗腫瘍性があり、それは、腫瘍の成長度と何らかの関係ある様である。

(稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜わった田中早苗教授に深甚の謝意を表すると共に、本実験に御援助を戴いた折田講師ならびに田中外科東研究室の諸兄に心より感謝の意を表する)

(本論文の要旨は第16回日本アレルギー学会総会、第4回日本癌治療学会総会において発表)

- 5) Prehn, R. T., & Main, J. M. : Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Nat. Cancer Inst.*, **18**: 759-778, 1957.
- 6) Klein, G., sjögren, H. O., Klein, E., & Hellström, K. E. : Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous Cancer res., **20**: 1561-1572, 1960.
- 7) Prehn, R. T. : Tumor specific immunity to transplanted dibenz (ah)-anthracene-induced sarcomas. *Cancer res.*, **20**: 1614-1617, 1960.
- 8) Prehn, R. T. : The role of immune mechanisms in the biology of chemically and physically induced tumors. in conceptual advances in immunology and oncology. Hoeber. medical division Harper. & Row, publishers, Inc. New York.

- pp. 475-485, 1963.
- 9) Borel, Y., & Schwartz, R. : Inhibition of delayed hypersensitivity. *Fed. Proc.*, 22 : 500, 1963.
 - 10) Borel, Y., & Schwartz, R. : Inhibition of delayed hypersensitivity by 6-Mp. *J. Immunol.* 92 : 754-761, 1964.
 - 11) Spieqegelberg, H. L., & Miescher, P. A. : The effect of 6-Mercaptopurine and amethopterine on experimental thyroiditis in guinea-pigs. *J. exp. Med.*, 118 : 869-891, 1963.
 - 12) Good, R. A., Varco, R. L., Arst. J. B., & Zak, S. J. : Transplantations studies in patients with agammaglobulinemia, second tissue homotransplantation conference. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 64 : 882-928, 1956.
 - 13) Kelly, W. D., Lamb, D. L., Varco, R. L., & Good, R. A. : An investigation of Hodgkin's disease with respect to the problem of hemotransplantation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 87 : 187-202, 1960.
 - 14) Möller, E. : Interaction between tumor and host during Progressive neoplastic growth in histoincompatible recipients. *J. Nat. Cancer Inst.*, 35 : 1053-1059, 1965.
 - 15) 田中早苗, 折田薫三 : 移植免疫に関する展望 (その5-1) 治療48 : 495-505, 1966.
 - 16) Bradner, W. T., Clarke, D. A., & Stock, C. C. : Stimulation of host defence against experimental cancer. I. zymosan and Sarcoma 180 in mice. *Cancer res.*, 18 : 347-351, 1958.
 - 17) Old, L. J., Clarke, D. A., & Benacerraf, B. : Effect of Bacillus Calmette Gurein (B. C. G.) Infection on transplanted tumors in the mouse. *Nature* 184 : 291-292, 1959.
 - 18) Old, L. J., Benacerraf, B., Clarke, D. A., Carswell, E. A. & Stockert, E. : The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia. *Cancer res.*, 21 : 1281-1300, 1961.
 - 19) 尾曾越文亮 : リンパ球の動態, とくに抗原刺激にたいする増殖反応, 岡山医会誌 78 (2, 3号, 別巻) : 1-16, 1966.
 - 20) Talmage, D. W., & Pearlman, D. S. : The antibody response : A model based on antagonistic actions of antigen. *J. Theoret. Biol.*, 5 : 321-339, 1963.
 - 21) Satho, K. : In vitro studies on tumor-specific immunity by using C₃H mammary cancer-A cells. I. Inhibitory effect of lymphnode cells from the tumor bearing isologous C₃H mouse on the proliferation of the tumor cells. *Acta med. Okayama* 20 : 261-268, 1966.
 - 22) 田中早苗, 折田薫三 : 癌局所リンパ節細胞の抗腫瘍性について, 日本臨床 278号 : 122-127, 1966.
 - 23) Rosenau, W., & Morton, D. L. : Tumor-specific inhibition of methylcholanthrene-induced sarcoma in vivo and in vitro by sensitized isologous lymphoid cells. *J. Nat. Cancer Inst.*, 36 : 825-834, 1966.
 - 24) 田中早苗他 : 癌細胞に対する細胞性抗体 (第3報) 日本癌学会総会記事 25回, P. 147. 1966.
 - 25) Brondz, B. D. : Interaction of immune lymphocytes in vitro with normal and neoplastic tissue cells. *Folia Biol.* 60 : 164-176, 1964.
 - 26) Rosenau, W. & Moon, H. D. : The specificity of cytolytic effect of sensitized lymphoid cells in vitro. *J. Immunol.*, 93 : 910-914, 1964.
 - 27) Satho, K. : In vitro studies on tumor-specific immunity by using C₃H mammary cancer A cells. II, specificity in growth-inhibition effect of lymph-node cells from sensitized animal on target cells. *Acta, Med., Okayama* 20 : 269-276, 1966.
 - 28) Campbell, O. H. & Garvey, J. S. : Nature of retained antigen and its role in immune mechanisms. *Advanc. Immunol.*, 3 : 261, 1963.
 - 29) Andre, J. A., Schwartz, R. S., Mitus, W. J. & Dameshek, W. : The morphologic responses in normal rabbits. *Blood* 19 : 313-333, 1962.
 - 30) Kokumai, Y. : Studies on the reaction of host lymphoid system in homotransplantation. I. Humoral and cellular reactions against the transplanted cells. *Acta. Med., Okayama* 20 : 235-250, 1966.

Studies on Delayed Type Allergy in Cancer-Bearing Body

Part 2. Relationship Between Cancer and Delayed Type Allergy

Takeshi KANBARA

Department of Surgery Okayama University Medical School Okayama, Japan

(Director : Prof. Sanae Tanaka)

ABSTRACT

1) It has been demonstrated that the delayed type allergy induced by tuberculin in cancer bearing mice is weakened along with the progress of cancer growth.

2) Pedigree mice can be made tuberculin reaction positive by BCG sensitization.

3) After transplanting Ehrlich tumor to the mice made sensitive to tuberculin by BCG injection and to the control group injected only with adjuvant, the tumor growth in these two groups of animals was followed up with lapse of time. As the result it was found that in the tuberculin positive mice the tumor was seen enlarged 2-3 weeks after the transplantation but thereafter it grew smaller.

4) Using the spleen cells obtained from the mice positive to tuberculin and the controls injected only with adjuvant, the tissue cultures were conducted by mixing the spleen cells with JTC-11 culture cells derived from Ehrlich cancer in order to compare the anti-tumor activity. As the result it was demonstrated that in the BCG positive group even when the tumor has shrunk their spleen cells retain the anti-tumor activity, and the lymphoid cells from the spleen of the tumor bearing mice (after transplantation of Ehrlich tumor) show anti-tumor activity to JTC-11 cells in mixed cell culture and this anti-tumor activity seems to be somehow associated with the extent of tumor growth.

神原論文附図

写真 1

