論 説

頭頸部癌の免疫学的研究

石 川 哮

Immunological Studies on Head and Neck Cancer

Takeru Ishikawa

(Kumamoto University)

Recent advances in cancer immunology were reviewed in the first half of this paper.

Using syngeneic animals, the biological activities of lymphocyte in attacking cancer cells have precisely been analysed. However, several fundamental problems in human cancer immunology still remain obscure. Especially in the case of human solid tumors including head and neck cancer, there has been scarcely clear proof that human autologous lymphocytes respond and specifically attack cancer cells.

The last half of this report, explained that human autologous T-lymphocyte cytotoxicity to cultured squamous cell cancer cell had been successfully induced in our laboratory, and the possibility of specific immune therapy of the head and neck cancer was discussed. In addition to those, data found in our laboratory about natural killer (NK) activity and regional lymph node metastasis were briefly demonstrated.

序

頭頸部悪性腫瘍に対しては、手術、放射線治療、化学治療の三者併用によるのが主流である。そして私達は、これらの組合わせを如何にうまく加減して生存率を高めようかと懸命になっている。形成外科的再建術をとりいれ、それに頼ることによって、できる限り広く **safety margin** をとることを心掛けたり、術前照射や抗癌剤によく反応しても、照射前あるいは抗癌剤使用前の腫瘍伸展範囲を目安に大きく手術を施行するよう努めている。予防的頸部リンパ節廓清も、舌口腔底下咽頭癌には積極的に行なっている。また目に触れる腫瘍はすべて手術的に制御できたと思っても、術後照射や、術後抗癌剤で追打ちをかける様に努めている。

しかしそれでも癌は再発したり、転移したりする。癌は実に手強い相手であると思ひながらも、やはり3つの治療法を如何に加減するかで、生存率が高まるのではないかと努力しているのが現実である。

私が常に怖れているのは、臨床的に捕えることのできない“**micrometastasis**”である。全身的にこれを攻撃するのは抗癌剤でもよいが放射線と同様、**dosis** に限界がある。何とかこの“**micro-**

metastasis”を攻撃皆滅してくれる第4の治療法はないかと、期待しているのである。

ヒトの外來物質に対する自然に備った防禦能は、想像を絶する精巧な機構によって組立てられている。免疫 (immune) はその1つである。語源はいざしらず、現在用いられている免疫という語には“2度なし”の意味をもたせている。即ち、一度体内に侵入した外來抗原の2度目の侵入に対する抵抗性は、その抗原の①認識 (recognition), ②記憶 (memory), ③特異性 (specificity) という3つの原則に従って表現される。その過程は、食細胞、リンパ球、抗体、補体等の具体的成員の働きによって進行する。ここ10年間の免疫学の進歩は、これら成員各々の細かい分担を負うそれぞれの小隊 (リンパ球 subclass, subset 等) を次々に明らかにし、その population の決定を支配する遺伝的因子の解析にまで及んだのである。

「悪性腫瘍と免疫」「癌と免疫」という連繋は生体が己れの体に発生した癌を外來抗原と同様に認識するという事実がなければ成立しない。ヒトの体内に発生した癌細胞に非自己としての抗原性はあるのだろうか？最も基本的な質問である。もし抗原性があるなら担癌生体内でどのような免疫応答が起っているのであろうか、特に大部分が扁平上皮固形癌で占められる、頭頸部悪性腫瘍も抗原性を持ち、その担癌生体内で免疫応答がみられるのだろうかという質問が次に出てくる。第3に現在行なわれている癌の免疫療法とはどういうものだろうかという疑問が起るのである。これらの質問にすべて答えられる訳ではないが、常にヒトの癌の治療という的に焦点を合わせながら、今迄の膨大な研究をまとめ討論してゆきたいと思う。

癌 の 抗 原 性

ヒトの体に自然発生した癌の抗原性について述べる前に常套の論法として、まず動物で証明されている癌の抗原性について記す。(図1) carcinogen (表1) の1つメチルコラントレンの注射によって発癌したラットから、この癌を外科的に除去したあと、その癌細胞を再び同一ラットに戻すと、その癌は拒絶される。この癌細胞を同数、発癌していない、即ちこの癌に一度も出会ったことのない同系ラットに移すと癌は生着する。しかし、発癌して癌をとり除かれたラットの免疫担当細胞 (主としてリンパ球) を正常同系動物に移入しておく、移植された癌を拒絶する。この反応は免疫原となったその腫瘍細胞に特異的な拒絶反応であり、他の腫瘍細胞は生着してしまう。

この現象が免疫反応によって起っている事は、他の詳細な検討によって裏づけられている。即ち、発癌の処置は人為的であってもこの拒絶現象は用いられた化学物質に対する反応でなく、自己の体に発現した誘発癌に対する自己の免疫応答系の動きを表現している。しかし、

この様な実験結果は抗原性の高い癌の場合によくみられても、すべての癌に再現できるものではないのだが、癌の抗原性を示すよい実験モデルである。ヒトにおいてこの様な実験系を組むことはまず不可能であろう。即ち、ヒトの自然発生癌に対し、その担癌生体内での免疫応答を直接再現できていないといえるのだが、in vitro の系で、これを証明しようとする努力は当然されていて、ヒト癌の抗原性を確認している結果も出ているのである。この確認には、リンパ球を用いた assay によって行なわれているので次項において述べることにする。

癌細胞表面特異抗原の発現については2つの理論がある。1つは、正常細胞にない新しい抗原決定基の発現である。もし全く新しい決定基の発現であれば、それをもつ細胞の増殖で、抗原量の増加があり、当然免疫反応は起る。第2には transform され、癌化した細胞の表面抗原が、他の少数の正常細胞に共通な抗原決定基をもつ場合である。この場合正常では量的に小さく免疫反応を誘導できないが (免疫原あるい

図1 癌に対する免疫学的拒絶

表1 発癌物質

CHEMICAL CARCINOGENS

Polycyclic aromatic hydrocarbons

3, 4-Benzpyrene

Methylcholanthrene

Aflatoxin B₁

Aromatic amines

Dimethylaminobenzene

2-Acetylaminofluorene

Food preservatives

Nitrates convert secondary amines to nitros-
amines

Azo dyes

Irradiation

X ray

Other chemicals

Asbestos

Bis sulfide

Vinyl chloride

Drugs

Diethylstilbesterol

DNA ONCOGENIC VIRUSES

Papova

SV40 (Simian virus 40)

Polyoma

Papilloma

Adenoviruses

Herpes

Herpes saimiri

Lucke carcinoma

Marek's disease

Epstein-Barr virus

ONCORNAVIRUSES

Rous sarcoma virus

Moloney sarcoma virus

Friend focus forming virus

Abelson leukemia virus

Simian sarcoma virus

Other slowly transforming viruses

は寛容原として) 癌化し, 増殖した結果量的に大となれば, それは全く新しい抗原決定基でなくとも免疫反応を誘発するであろうという考え方である. では実験的にみられる実際に証明さ

れた抗原にはどのようなものがあるか, その1つは胎生分化の特定の時期にみられる抗原と共通な腫瘍抗原 (Oncofetal antigens) である. 即ち, 大腸癌に高率にみられる CEA (Carcino-

embryonic antigen) と、肝癌に高くみられる, α FP (alpha fetoprotein) である。第2は、化学物質によって誘発された癌のもつ抗原である。第3はウイルスによる transformation によって出現する抗原である。このウイルスには(表2, 3) oncogenic DNA virus と, oncornavirus がある。化学物質とウイルスによって発現する腫瘍抗原性は強いことが知られていて、その発現機序には重要な理論が多く含まれているが、ここでは省略させても

らう。

一方、発癌理論もまた抗原性の問題と切り離して考えることはできない。即ち somatic mutation theory と selective gene activation theory である。

衆知の如く、この両理論共癌は単一細胞から始まる 単クローン性 (monoclonal) の發育であることを支持するものと解釈できるもので、ここから抗原性の発現を考えなければならぬ。

担癌生体の免疫反応

a. 動員される生体側の成員

癌のもつ抗原性に対し、生体側はこれを特異的、非特異的に認識し、排除しようとする。その成員は、細胞群と抗体である。細胞としてはマクロファージ、リンパ球である。その他既知のどの細胞に属するか明らかではないが、抗体と共同で働くK細胞 (killer cell) と、非特異的なNK細胞 (natural killer cell) がある。それぞれについて略述する(図2)。マクロファージ ($M\phi$) は、まず体内にある異物を免疫機序によらず攻撃してそれを捕え細胞内へとり込み消化する。癌細胞由来抗原もここでは異物として認識されたという前提がある。この取込んだ異物の抗原性物質を「抗原提供」と表現される現象によって、リンパ球に伝達される。このリンパ球はTリンパ球であり、これを受けたTリンパ球は、リンフォカイン (lymphokines) を放出する。リンフォカインにはいろいろの活性 (transforming factor, chemotactic factor, macrophage migration inhibitory factor, 等) をもつ物質があるが $M\phi$ に働き、これを活性化し、 $M\phi$ の非特異的食作用を活発にさせる。これが生体側の癌細胞に対する1つの攻撃機序である(図2-I)。 $M\phi$ から抗原提供を受けたTリンパ球はそれ自体が分化し、その抗原特異的に攻撃する「細胞障害性T細胞」(cytotoxic Tcell: T_e) となって抗原へ向う(図2-II)。即ち、抗原提供をした自己の癌細胞に

対し、その癌細胞特異的な攻撃であるから、前項で述べた、癌の抗原性を証明するのにその癌に対する T_e の誘導を証明するという手段が用いられる。

一方 $M\phi$ からの抗原提供は、Tリンパ球の subset の1つである補助T細胞 (helper T cell: T_H) に向い、 T_H から遊離されるリンフォカインの1つである helper factor は、Bリンパ球に作用し、Bリンパ球の抗体産生細胞への分化を促して、抗原と特異的に反応する抗体を分泌する。しかし、ヒトに於いて癌細胞に対する抗体は血清中にみだされてない(抗CEA 抗体の報告はある)。この抗体を介した癌細胞の攻撃は antibody dependent cytotoxicity (ADCC) で、その主役はK細胞 (killer cell) であるとされている。このK細胞が、どのような細胞に属するものかは明確でないが、図2-IIIに示す様にK細胞表面に抗体受容体 (Fc receptor) をもち、この抗体と癌細胞表面抗原との結合によってK細胞から細胞障害性物質が放出され、癌細胞を攻撃する。これも癌抗原特異的反應ではあるが、前述の如く、ヒトには癌抗原に対する抗体が証明されにくいことや、K細胞の本態がはっきり握めていないことから、これを T_e の如く、癌抗原を証明する手段としては使いにくいと言えよう。

抗体が癌細胞表面抗原と結合すれば、複合物となって補体を活性化し、この補体の作用によ

図2 癌攻撃細胞

って腫瘍細胞が崩壊することは当然考えられる(図2—IV)。

これらの生体側成員の働きのおそらくは総合が、癌に対する自然の防禦体制なのであろう。しかし、免疫学的には何度もくり返す様にヒト癌の抗原性があるという前提があつてのことである。

b. ヒトの癌に抵抗する成員の動きは実際にみられるか。

1) 組織学的に観られるリンパ球浸潤:

実際に我々が顕微鏡下にみる癌とその周囲の

組織像はどうだろうか。メチルコラントレンで誘発された動物の癌の組織像には、癌組織周囲リンパ球浸潤があり、それは、抗T細胞抗血清を用いた免疫組織学的観察によってTリンパ球であることが証明されている。しかし既に胃癌、乳癌、喉頭癌、食道癌、神経芽細胞腫等についての癌組織周囲リンパ球浸潤と予後の関係が数多く報告されている。即ち、リンパ球浸潤の強いもの程予後がよいと結論されている。特に乳癌のうちの髄様癌は分化度が低く、よって悪性度も高いと考えられるにも関わらず、リンパ球浸

潤の強いものがあり、予後がよい。しかし、我々がヒト癌の一つの組織切片で何枚かの標本をみると、リンパ球浸潤の強い部分、弱い部分があって、場所による反応性の違いがある事をよく経験する。また頸部廓清をした標本で所属リンパ節転移のある場合、癌組織とリンパ節内リンパ球が全く双方無関心であるが如く、何らの反応もないようにみえることもしばしばある。確かにこれらの論文から癌組織へのリンパ球の攻撃が予想されるのだが、もう1つ直接的であり得ない。

2) ヒト癌由来抗原による皮膚テスト

外科的に得た癌組織から 3M KCl や凍結融解法で抽出した癌細胞由来物質を抗原として皮膚テストを行ない、遅延型反応 (24~48時間) で判定する。悪性黒色腫、乳癌、胃癌、肝癌等で正常に比し高い陽性率を示している報告がある。しかし、このテストも、

①癌由来物質以外の抗原性物質 (特に細菌由来) の混入のあること。

②1つの癌由来抗原を用いて他の人々のテストを行なう場合 (allogenic) は主要組織適合性抗原の混入もありうる等が問題となり、抗原の純化が要求される。

3) ヒト癌細胞およびその由来抗原物質を用いた LMT (leucocyte migration inhibition test): 癌抗原に感作されたTリンパ球から抗原刺激により、遊離されるリンフォカインの1つにMφや白血球の遊走を阻止する因子がある。抗原 (癌細胞あるいは抽出抗原等) と被検者リンパ球を混合し、48時間培養後その上清を用いる。一方、ガラス毛細管に末梢白血球をつめ、カバーガラスで作られた小室にこの培養上清を入れて24時間後に白血球の毛細管外遊出をみる。もし感作リンパ球が癌抗原に刺激されて白血球遊走阻止因子が出ていれば、毛細管からの白血球遊出は弱い全くみられない。このMIT陽性は、悪性黒色腫、胃癌、乳癌等で認められている。しかし、問題点は抽出抗原の純化とこれらの報告が、allogenicな検査である事で

この方法を、純粋な癌抗原と自己リンパ球によって行なえば腫瘍特異抗原の存在を明確に証明できるものの1つである。更に腫瘍細胞障害という点からみると癌細胞攻撃細胞としてのリンパ球とLIF遊離リンパ球との関係が、必らずしも同一レベルで論議できず、もう一步直接的でないといえよう。

4) 腫瘍抗原刺激によりリンパ球幼若化試験: ここで論ずるのは、非特異的マイトゲンによるリンパ球の幼若化でなく、リンパ球に癌細胞を混合し、リンパ球が癌細胞抗原を認識して幼若化 (mixed lymphocyte tumor cell culture: MLTC) するかどうかということである。ヒト癌細胞を、single cell suspensionとし、これをマイトマシンCで処理するか。X線照射して、癌細胞抗原性を保ったまま分裂分化を止めて、リンパ球と混合し、72~96時間培養後³H-thymidineの摂取をみる。この時の癌細胞対リンパ球数の比は1:1~10で行なう。その結果としてのStimulation index (S.I.) は非特異的マイトゲンと違い、低い。

正常組織から得た細胞の刺激では、S.I.=1であることから、S.I.=2以上を陽性とする。この実験の場合も、前項のMITと同様allogenicな系での報告が殆んどで、自己リンパ球のそれは殆んどないのが現状である。

5) 自己リンパ球の癌細胞障害

最も直接的なin vitroの実験としてはヒト自然発生癌細胞を、自己リンパ球が攻撃し、それを殺すかどうかをみることである。これは困難ではあるが最も重要な観察であるといえよう。まずtargetとなる癌細胞をどの様にして得るかという問題がある。外科的に得た癌組織を酵素処理 (トリプシン、ディスパーゼ等) し、single cellとし、①Ficolにより、できるだけ癌細胞の純化をして、直ちにassayをもってゆくか、②あるいは、その癌細胞分画を凍結保存し、自分の適した時間に解凍し、assayするか、③培養に移して株化をねらい、株化した細胞を用いるか、である。

それぞれ、長短があるが、この様にして得た癌細胞を用いて、この提供者である自己のリンパ球が、その癌細胞を障害するかどうかをみるのである。astrocytoma, meduloblastoma, glioblastoma, 上咽頭癌, 等を用いて、この様に自己リンパ球の細胞障害性を証明した報告がみられる。

私共は、株化に成功した上顎癌細胞を用いて実験を行なったが、その詳細は次章で述べる。

6) ヒト癌の移植実験

驚くことに、Southam (米国) は、ヒト癌の

移植実験を行なっている。手術によって得た癌細胞を、癌提供者本人の皮下に注射し、その生着を観察したのである。癌細胞の数によって、その生着の程度は異なるが、生着のためには多数の細胞が必要であることから、それは生体の癌に対する抵抗性を示し、それは重症患者で落ちていることも推論されている。しかし、このような実験は仲々行なうことが難かしい。以上の如く、ヒト癌の抗原性は癌によって強弱があるが確かに存在することが証明され、それによって動く生体側の免疫応答も確かめられている。

頭頸部扁平上皮癌の免疫学的研究 (私共の研究データ)

以上述べてきた腫瘍免疫学的研究によって確立された理論は、殆んどが動物実験によって組立てられてきた。ヒトの癌においてもこの理論の上で成立つものもあるが、より複雑で、必ずしもその通り裏付けをとることのできていないものの方が多いのである。固形癌である頭頸部扁平上皮癌についても、また自己リンパ球の細胞障害性の証明からはじまり、いろいろな免疫学的研究が多く残されている。ここ数年来、私共はこの疑問に解答を与えるべく努力してきた。これは、従来の免疫療法の頭頸部扁平上皮癌に対する効果が不明確であり、特異的免疫療法の可能性を検討してみようという最終目的があったからである。現在なおその研究は進行中であって、現段階で云える内容は少ないが、敢えてここで略述し、将来を展望してみたいと思う。

1) 上顎癌培養細胞に対する自己リンパ球の細胞障害性について。

術前照射、術前抗癌剤投与等の治療を行なわず、一次的に手術を行なった頭頸部扁平上皮癌細胞を培養し、継代に成功した上顎癌細胞を用いて、その患者 (T.A.) の末梢血リンパ球の細胞障害性を検討した。

この培養株 (KOIMC-011) は、昭和54年6月手術施行例からのもので、患者は昭和56年3月現在、1年9ヶ月を経過し、臨床的に再発を

みていない。培養癌細胞の Chromosome は 50~54 (max. 52) で、population doubling time は 22時間である。電顕的にウイルスの transformation の可能性は大方否定できるものである。細胞表面 HLA はまだ同定でき、A₂, B₇, Bw₆, Cw₃である。

患者 (T.A.) から末梢血リンパ球を分離し、これにマイトマイシン C (MMC) 処理した KOIMC-011 を加え (T:L 比 1:10), CO₂ 培養器の中で5日間刺激する。リンパ球は、この刺激に対し、2次免疫応答し、幼若化を示したが (autologous MLTC) その S.I. は低く、2~3であった。しかし、KOIMC-011 に ⁵¹Cr をラベルし、細胞障害性をみると (E:T 比 20:1) 図3の如く、明らかに上昇することが証明された。この誘導された細胞障害性が、特異的 Tc によるものかどうかを検討するため、羊赤血球によってリンパ球を処理し、Eロゼット形成リンパ球を分離し、このリンパ球を同様に KOIMC-011 で刺激すると、やはり細胞障害性が、きれいに誘導されることが観察された (図3)。またT細胞表面マーカーとしてマウスの Ly に相当するヒトの Leu 抗原に対する抗体を利用してブロックテストを行なった。

即ち、supressor T 細胞 (T_s) と Killer T 細胞 (T_k) 共通の表面マーカー Leu 2A に対する抗体 (anti Leu 2A) を自己癌に対する細胞

図3 培養上顎扁平上皮癌細胞に対する自己リンパ球の細胞障害性

TA: Tumor Antigen
MHC: Major Histocompatibility Antigen

図4 Tc の tumor specific antigenと MHC の dual recognition による腫瘍細胞障害性

障害性を誘導されたリンパ球に加えると、この障害性は大部分現われなくなり、ブロックされることが判り、我々のみている細胞障害は Tc であることが凡そ証明された。もう 1 つの重要な所見は、図 4 に示した如く、ヒトの癌細胞表面に表現されている HLA 抗原と腫瘍特異抗原を同時にリンパ球が認識して、はじめて細胞障害性を示したということである。即ち、自己癌に対する障害性を誘導したあとそのリンパ球に

抗 HLA 抗体を充分反応させると障害性が抑制されたのである。この例では、抗 Cw_3 で顕著な抑制がみられた。

以上からヒト上顎癌細胞でも、自己リンパ球に特異的細胞障害性が誘導できたと結論し、それは① killer T 細胞で、② HLA restricted であることが証明された。

2) Natural killer activity (NK 活性) について、

ヒトの癌細胞に特異的自己リンパ球の細胞障害性の他に、前述の如く、ヒトの NK 活性もまた癌攻撃細胞として重視されているのが現状である。またこの活性は、インターフェロンによって強くなることも知られている。癌細胞に特異的な自己 T_H の機能を誘導するという 1 対 1 の勝負より、非特異的に癌を攻撃してくれる方が臨床的に治療に結びつけることが容易であるとは云える。しかし、そこにはまだ疑問が多く残っている。まず NK 細胞とはどの細胞に属するものが判っていない。マクロファージかリンパ球か、その両方なのか、細胞の成熟過程のある時期に表現される活性なのかよく判っていないのである。また後述の如く、NK 活性は主として末梢血リンパ球で同定されるが、所属リンパ節では極端に低いことである。リンパ球の数から、リンパ節リンパ球の方が末梢血リンパ球に比し圧倒的に多いのが、癌攻撃成員としての NK 細胞に寄せる期待をうすくする。更に、NK 活性を測定する際、**target** として用いる腫瘍細胞は限定されていて（例えば白血球細胞由来の K562）どんな癌細胞を用いても、大部分でその活性がみられるというものではないのである。

私達も頭頸部悪性腫瘍患者の末梢血、頸部リンパ節等のリンパ球分画を用い、K562 および KOIMC-011 を **target** とした ⁵¹Cr release assay によって NK 活性を検討してみた結果次の如く結論できた。

① 担癌生体と非担癌生体の末梢血 NK 活性は、担癌ではやや低くみえるが統計的には差がない（図 5）。

② NK 活性は HLA に支配されない。

③ effector 細胞（リンパ球を DMSO 存在下で freeze すると、解凍後 NK 活性は顕著に低下する。しかし、特異的 T_H 活性は低下しない。

④ 末梢血には NK 活性はみられるが、リンパ節には NK 活性が殆んどみられない。

3) 頸部リンパ節リンパ球の態度。

図5 NK activity to K562 (PBL)

前述の如く、これらの結論のうち、④は、将来掘下げてゆかなければならない内容を含んでいる。即ち、頭頸部一次癌の転移が、所属頸部リンパ節を第 1 の関門とし、ここに免疫学的防禦体制の一部を分担しているとし、更に NK 活性が重要な癌障害活性をもつとするなら、上の結果は、このままでは理論的に相反するものと解釈しなければならない。

現在までの研究論文を通覧してみても、ヒト癌における転移に関する免疫学的研究は、少ない。私達は、この点にも興味をもち、一連の研究計画の中に、転移に関するプロジェクトを加えることとした。頸部廓清術を施行した症例の頸部リンパ節を、部位によって分画し、一部を病理組織検査材料とし、残りを、リンパ球分離にまわした。そのリンパ球を用いて、①非特異的マイトーゲン（PHA, Con A, PWM）に対する反応性、②NK活性、③ autologous ML-TC、④ autologous cytotoxicity 等を観察することにした。更にはその結果を、既に頸部転移のみられる患者群と、転移のみられない患者群に分け、分析した。④の autologous cytotoxicity の結果は現在公表するデータとして

図6 頸部リンパ節リンパ球の非特異ミトゲンに対する反応性

まとまっていないので、ここでは省略する。

①において、各ミトゲンに反応し、 ^3H -thymidine 摂取能は、cpm でみると PBL の方が高いが、S.I. でみると、頸部転移群ではリンパ節リンパ球の反応性の高いことが判る (RLN-S.I./PBL-S.I.). ところが、転移の証明されない群のリンパ節リンパ球は PBL との反応性に差はみられない (図6)。

これはおそらく、腫瘍細胞自体のリンパ節リンパ球への刺激と解釈できるだろうが、更にほり下げてみる必要がある。即ち、組織学的に腫瘍をリンパ節内にみることはできなくても、腫瘍細胞由来の可溶性抗原物質が、上位リンパ節から流入し、刺激原となりうると考えられるからである。表6の転移(-)群の中で RLN-S.

I./PBL-S.I. が1以上の例が可成りあることがこれを示唆している。

②の NK 活性は前項で述べた如く (表5)、リンパ節では殆んどみられない。

③の autologous MLTC は、約35%で陽性を示し、この%自体の比較では末梢血と大差はないが、同一人のリンパ節と末梢血の autologous MLTC を比較すると、リンパ節の方に高く出る例が約50%にみられた。

以上から、リンパ節リンパ球には、末梢血リンパ球と異なる反応性を示すいくつかのデータがあり、固形癌を扱うこの種の研究に、所属リンパ節の分析は重要な資料を与えてくれるものと考え、研究を進めている。

免疫学的監視機構

癌に対する免疫学的抵抗性がヒトの体に備わっているとすると何故、ヒトの体の中で、あたかも何の抵抗も示さないが如く、自律的に癌が増殖し、生体を死に至らしめるのだろうか誰しも疑問に思う。腫瘍の大きさの問題ではない。何故なら、この腫瘍の発育過程でリンパ球の動員で充分処理されうるサイズであったはずであ

る。それをくぐり抜けて癌はちゃんと増大しているのである。ここに大変都合のよい説明がある。それは免疫学的監視機構からの逃避 (cancer cells escape immunological surveillance) という理論である。この免疫学的逃避にはいくつかの機序があり、それらについて略述する。

1. 免疫学的寛容:

生体の全身免疫体制が完成しない早い時期に癌を注射すると、後になって癌を移入した時それに全く反応しない状態、即ち癌の生着、増殖を許す状態をつくることができる。この状態を特異的免疫学的無反応性あるいは寛容とよぶ。これがヒトに起っているかどうかはまだ議論のあるところである。

2. 免疫選択 (immunoselection):

沢山の癌細胞の中で極く少数の細胞が表面抗原性を失うと想定すると、それらが免疫応答から逃れて選択的に発育する。この発育は新たにそれらの抗原性を得、別の抗原特異的免疫応答をひき起し、これをくりかえすという理論である。

3. 抗原調節 (antigenic modulation):

この理論は実際に白血病ウイルスによって transform された thymic leukemia の細胞表面に表現されている TL 抗原で観察される興味ある現象に裏づけられている。この TL 抗原に対する抗体を白血病細胞に加えると TL 抗原が消えてしまい、抗体を除くと、TL 抗原が再び表われる。この現象は腫瘍細胞でなくてもみられることがある。この場合、抗原と抗体との反応によって、抗原性が消え、生物学的にも変化が現われ、他の抗原性が出現してくるが、抗体を除くと、もとの抗原性が再現するという現象

である。

4. 免疫反応刺激:

癌細胞表面抗原に対する抗体ができ、これが表面抗原と結合すると、ある条件下で、かえって細胞分裂促進を誘発する刺激となる。

この現象は、正常細胞でよく観察されるが、実際に癌の増殖に関与しているかは不明である。

5. 免疫抑制:

ホジキン病のリンパ節内の小さな腫瘍から免疫反応を抑制する物質が遊離される。この抑制因子は全身的に強い免疫抑制効果をもつようになる。他のいくつかの腫瘍にも、この様な因子が観察されている。もう1つの免疫抑制は医原性のもので、放射線、抗癌剤であるが、これは2次的である。

6. 抑制T細胞の出現:

癌抗原に特異的な免疫応答の結果として現われる killer T cell (T_c)や、血清抗体に対し、この T_c の反応を抑制したり、抗体産生を特異的に抑制するT細胞 (supressor T cell (T_s)) も出現する。この T_s の研究は急速に進み、現在最も注目されている理論である。

いずれにせよ、多くの種類の癌の発育を、すべて説明しつつす1つの理論はなく、それぞれ癌の性質と、生体側の条件によって、いずれかの理論、あるいは、いくつかの理論の組合わせで説明されているのが現状といえよう。

頭頸部癌免疫療法の将来の見通し

頭頸部悪性腫瘍を対象とした免疫療法に関する多くの基礎的、臨床的報告と、私達の研究結果を基に、将来免疫療法はどう進んでゆくか、どの様な意味をもつようになるかを考えてみたい。

①ヒト担癌生体の免疫能低下は、遅延型アレルギー反応、非特異マイトゲンに対する末梢血リンパ球の反応性、抗体産生等の低下を示す結果をもとに一般的な常識とまで考えられるようになってきている。では、確かに担癌生体は、免疫機序による癌攻撃能は低下しているのでは

ろうか? .これに対する直接的証明はヒトの場合ないといえる。更に免疫能低下ということを経由に、非特異的免疫能を賦活しようという治療剤としてのいろいろな物質は、癌をもったままの生体に与えられて本当に免疫学的癌攻撃能を上昇させうるのであるだろうか?、これに対する直接的説明もまた現在できていないといえる。

私達はこの点を明らかにするため将来のプロジェクトとして「担癌生体の癌攻撃能」と「手術等により臨床的に tumor free の状態となった生体の癌攻撃」を、Ⅲで述べた免疫学的手技

によって検討することと、更に現在使用されている「いわゆる免疫治療剤」の検討を、この実験ルートの上で行なうことにしている。

②特異的免疫療法の1つとして癌細胞や癌由来抗原の化学的処理によって抗原性を強化し、これをワクチン化するという注目すべき方法がある。またⅢで述べた癌細胞によって刺激された自己リンパ球の細胞障害性の増強という結果

をもとに、その特異的T_eを cloning し、試験管内で増殖させ、本人にもどすという方法がある。これにはいくつかの問題はあるが、そのうち最も大きな問題は、免疫監視機構からの escape の項で述べた生体内癌の抗原性の変化あるいは被覆である。この点を考慮にいれながら「もどし輸血」の検討は続けられなければならない。

ま と め

特異的にしろ、非特異的にしろ、生体の免疫能を上昇させ、癌を攻撃するという治療法は、手術、放射線、抗癌剤の如く、正常組織の障害をまきこむ治療法と異なり、魅力があり、理想的ともいえる。

しかし、所詮、「こぶし大」もある大きな癌に対する治療法にはなり得ないであろう。序で述べた如く、従来の治療法を行なったあとの最も怖るべき“micrometastasis”を攻撃皆滅させるために免疫療法が完璧な役割を果たしてくれることを夢みているのである。

協同研究者：猪川勉，東家倫夫，北尾友幸，市野幸則

尚，本研究は文部省科学研究費（課題番号：448326）による。

主 要 参 考 文 献

- 1) Hood, L. E., Weissman, I. and Wood, W. B.; Immunology. The Benjamin/Cummings Publishing Co., 1978.
- 2) Fujimoto, S. et al.: Cellular interaction between cytotoxic and suppressor T cells against syngeneic tumors in the mouse. Cellular Immunol. 38 : 378—387, 1978.
- 3) Joyce, M. et al.: Continuous culture of T cells cytotoxic for autologous human leukemia cells. Nature 280 : 685—688, 1979.
- 4) Harberman, R. B. and Holden, H. T.: Natural cell-mediated immunity. Advances in cancer research Vol. 27 : 305—370, 1978.
- 5) 菅野晴夫，小林博編：腫瘍病理学。朝倉書店，1970.
- 6) Zinkernagel, R. M. and Doherty, P. C.: MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function and responsiveness. Advance in immunology. Academic Press Vol. 27 : 51—177, 1979.

原稿到着：昭和56年5月6日
別刷請求先：石川 哮
〒860 熊本市本荘1丁目1-1
熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室