担癌マウスの免疫能に関する研究
——免疫学的パラメーターとしてのリンパ球非特異的幼若化能に対する再検討——

滝田 正 亮・大野 一 夫・中 沢 光 博
菅 原 利 夫・作 田 正 義

Immunological studies of tumor-bearing mice
——Re-examination of nonspecific mitogen reaction of lymphoid cells as immunological parameter——

Masaaki TAKITA・Kazuo OHNO・Mituhiro NAKAZAWA
Toshio SUGAHARA・Masayoshi SAKUDA

I. 緒 言

各種 mitogen に対する 非特異的リンパ球幼若化試験は、日常臨床においてその簡便さのために、癌患者の免疫学的パラメーターの1つとして広く利用されてきた¹⁾。本試験はリンパ球が抗原で刺激された際の反応のアナロジーとも考えられ²⁾、種々の植物性レクチンは、特異抗原を mitogen とするよりも高率に幼若化能を誘発する³⁾ので、比較的容易に行えるリンパ球機能検索法である。一方、症例数が重ねられるに従ってこの非特異的幼若化能と、抗腫瘍活性の主役と考えられる特異的細胞障害活性とは、相関しないという報告が増えつつある³⁻⁶⁾。また癌の病期との相関性以上に、担癌状態における低蛋白血症や貧血など⁴⁾、他の因子による動揺が大きく、非特異的リンパ球幼若化能の免疫学的パラメーターとしての困難性を指摘する報告例が少なくない^{4,5)}。そこで今回われわれは、同一腫瘍に由来しながら抗原性の異なる2つの腫瘍細胞を、同系マウスに移植して、それぞれのマウスに出現する特異的リンパ球細胞障害活性に、非特異的リンパ球幼若化能がどれほど相関性を有するかを検索し、担癌生体における免疫学的パラメーターとしての、非特異的リンパ球幼若化能の意義について、その再検討を試みた。

II. 実験材料ならびに方法

1. 動 物
動物は、大阪大学純系動物事業場より供給された生後5週齢の ddO 系雄マウスを使用した。
2. 腫瘍材料および腫瘍の移植方法
ポリオーマウィルス⁷⁾由来の可移植性腫瘍^{8,9)} (PVT

表 1 PVT および PVM の比較⁹⁾

PVT および PVM の性質		
	PVT	PVM
ポリオーマウィルス産生	(一)	(一)
組織学的所見	円形細胞肉腫	円形細胞肉腫
宿 主	ddO系マウス	ddO系マウス
担癌宿主の生存期間	4～5週	6～7週
腫瘍形成に必要な細胞数	10 ⁵	10 ⁵
移植または培養継代数	400	500
世代時間	22.5時間 (PVT-C に ついて測定)	19.0時間

PVT および PVM の移植抗原性		
宿 主	腫 瘍	腫瘍形成率
ddO	PVT (1 mm ³)	11/11(100%)
	PVM (5×10 ⁵ /0.1 ml)	11/11(100%)
C ₅₇ BL/6	PVT (1 mm ³)	0/11(0%)
	PVM (5×10 ⁵ /0.1 ml)	8/11(73%)
C ₅₇ BL/6 (PVT 拒絶マウス)	PVM (5×10 ⁵ /0.1 ml)	0/11(0%)

大阪大学歯学部口腔外科学第2講座
(主任：作田正義教授)
The Second Department of Oral and Maxillo-
facial Surgery, Osaka University Dental School
(Chief: Prof. Masayoshi Sakuda)
受付日：昭和58年3月11日

と略す), およびその *in vitro* の株化細胞⁹⁾ (PVM と略す) を移植腫瘍材料とし, 一部の試験で PVT を primary culture した継代数 10 代以内の細胞⁹⁾ (PVT-C) を使用した. PVM, PVT-C は 10% 仔牛血清 (CS: 阪大微生物病研究会, 大阪), 1% L-グルタミン (石津製薬, 大阪) および重曹を含むイーグル最少必須培地 (MEM: 日本製薬, 東京) を用いて, 37°C, 5% CO₂-air の培養器 (NAPCO 社製, USA) 中で培養し, 培養液は 2~3 日ごとに交換した. なお, subculture および実験供試時には, 0.05% トリプシン (阪大微生物病研究会, 大阪), および 0.15% EDTA (石津製薬, 大阪) を含む Ca²⁺, Mg²⁺ 脱リン酸緩衝液 (PBS(-): pH 7.2) (以下 EDTA-トリプシン溶液と略す) で細胞をシャーレ底面よりはがし, 単個細胞浮遊液を作製した.

移植方法: PVT は約 1 mm³ 大のブロック片としてトロカールを用い, また PVM は PBS(-) で調整した 5×10⁶ 個/ml の細胞浮遊液の 0.1 ml を注射器を用いて, それぞれマウスの背部皮下に移植した.

これら腫瘍細胞の諸性質については, 米崎が詳細に報告している⁹⁾.

3. エフェクター細胞の調整

1) 脾臓リンパ球の分離

マウスより無菌的に脾臓を摘出し, ステンレス網サイトシーブ (# 80) 上でプラスチック棒を用いて磨り潰した. その磨り潰した組織を RPMI 1640 培養液 (日本製薬, 東京) 上に浮遊させ, 軽くピペetting を繰り返して均等な細胞浮遊液とした. この細胞浮遊液から Conray (第一製薬, 東京) —Ficoll (Pharmacia, Uppsala, Sweden) (比重 1.09) を用いる比重遠沈法¹⁰⁾ により, リンパ球に富む分画を採取した.

2) 末梢血リンパ球の分離

マウスより無菌的にヘパリン添加注射器にて心臓穿刺により採血を行った. RPMI 1640 培養液にて 3 倍希釈した後, 1) と同様に Conray-Ficoll 比重遠沈法によりリンパ球に富む分画を採取した.

4. 脾臓 T リンパ球の分離

上述 3-1) と同様に無菌的に脾臓を摘出し, 磨り潰して均等な細胞浮遊液を作製する. この細胞浮遊液から, Nylon wool column 法¹¹⁾ による T 細胞に富む分画を採取した. すなわち, 20 ml の注射筒に脾細胞 10⁸ 個あたり 0.3 g/3 ml 目盛の割合で, Nylon wool (和光純薬, 大阪) を充填して作製した Nylon wool column 中で, 10% 牛胎児血清 (FCS: Flow laboratories, USA) を含む RPMI 1640 培養液に浮遊させた脾細胞を 37°C, 1 時間 incubate した後, 非附着性の column 通過細胞を T 細胞に富む分画として採取した.

5. 細胞障害試験

Bean ら^{12,13)} の ³H-プロリン法に準拠して行った. 図 1 にその概略を示す. 70~80% confluent に増殖した標的

図 1 細胞障害試験に用いた ³H-プロリン法の概略

表 2 ³H-プロリン法による標的細胞の標識感度

(1) 標識時間 (hr.)	³ H-プロリン の取り込み (cpm)	培養時間 (hr.)	標識状態 (cpm)
3	4805.3±495.0	24	5607.0±397.0
4	5728.0±199.2	48	5371.0±548.3
6	7850.0±988.6	60	4163.0±653.4
8	9733.3±843.6		
(2)	処 理	標識状態 (cpm)	
1)	1×10 ⁴ 個, 標識標的細胞 (対照)	41980.2±2670.2	
2)	1×10 ⁴ 個, 凍結・融解 (3 回)	3399.3±140.0	
3)	1×10 ⁴ 個, 凍結・融解後 1×10 ⁴ 個の未標識細胞を添加して 24 時間培養	2071.0±118.3	

(1) 縦線左は PVM 細胞 1×10⁴ 個/10% CS 添加 MEM 0.1 ml/well に ³H-プロリン 0.5 μCi/well を添加した後の標識時間と ³H-プロリンの取り込みを示す. 縦線右は標識時間 4 時間の後, 培養液を 10% FCS 添加 RPMI 1640 に交換して培養を継続し, 各時間後の標識状態を示す.

(2) 60~70% confluent に増殖した PVM を 10% CS 添加 MEM 3 ml 中で, 10 μCi/ml の ³H-プロリンを添加して標識を行った後, 標識細胞の破壊により遊離する ³H-プロリンの再利用度を測定した. 数値は各群 4 通り培養して求めた平均値±標準偏差を示す.

細胞 (PVM あるいは PVT-C) を, EDTA-トリプシン溶液で処理して 10% FCS 添加 MEM 培養液による 1×10^5 個/ml の細胞浮遊液を作製する. この細胞浮遊液をプラスチックプレート (平底 96 well, Flow laboratories, USA) に 0.1 ml/well ずつ分注するが, 同時に ^3H -ブロリン (Specific activity; 41.07 Ci/mmol New England Nuclear, USA) 0.5 μCi /well を添加し, 分注した標的細胞がプレート底面に付着するまでの時間を利用して, 標的細胞の標識を行った. 表 2 は培養時間と標識状態との関係を示す. 付着完了後培養液を吸引除去し, 10% FCS 添加 RPMI 1640 培養液にて 5×10^6 個/ml のリンパ球が含まれるように調整したエフェクター細胞浮遊液を, 0.2 ml/well ずつ分注した (エフェクター細胞に対する 標的細胞の比, すなわち E/T ratio = 100). なお, 対照にはエフェクター細胞を含まずに, 10% FCS 添加 RPMI 1640 培養液 0.2 ml のみを分注しておいた. 37°C , 5% CO_2 -air の培養器中で 48 時間静置培養し, 培養終了時に浮遊した死細胞を吸引除去した後, プレート底面に付着している残存細胞を EDTA-トリプシン溶液で剥離し, Automatic cell harvester (LM-101 ラボマッシュ; ラボサイエンス, 東京) により glass fiber filter (ラボサイエンス, 東京) 上に採取した. この filter を乾燥後, 標的細胞に標識されている ^3H -ブロリンの放射活性 (cpm) を, 常法¹⁴⁾に従って, 液体シンチレーションスペクトロメーター (Aloka LGL-163; Aloka Co., 東京) を用いて測定した. 培養は実験群とエフェクター細胞を添加しない対照群とを, それぞれ 3~5 通り行い, それらの平均値から以下の計算式により % cytotoxicity を求めた. なお各培養群での標準偏差は, おおむね平均値の 10% 以内であった.

$$\% \text{ cytotoxicity} = \frac{\text{対照群 cpm} - \text{実験群 cpm}}{\text{対照群 cpm}} \times 100$$

6. リンパ球幼若化試験

リンパ球を, 10% FCS 添加 RPMI 1640 培養液で 1×10^6 個/ml の細胞浮遊液に調整して, その 0.2 ml ずつをプラスチックプレート (平底, 96 well) の各 well に分注し, 37°C , 5% CO_2 -air の培養器中で 48 時間培養した. 培養終了 24 時間前に 1 μCi /well の ^3H -チミジン (Specific activity; 8.3 mCi/mg, The Radiochemical Center, England) を添加し, 培養終了時に上述 5 と同様に Automatic cell harvester を用いてリンパ球を採取して, 細胞内に取り込まれた ^3H -チミジンの放射活性 (cpm) を測定した. mitogen は Con A (Sigma Chemical Co., USA), および PHA (Difco, USA) を使用し, 幼若化能の検討には mitogen 無添加の対照培養に対する mitogen 添加培養の比, すなわち Stimulation index (S.I.) を用いた. なお, 各群の培養は実験群, 対照群ともそれぞれ 3~5 通り行い, それらの平均値から S.I. を求めた. 各培養群での標準偏差は平均値の 10% 以

内であった.

7. 末梢血リンパ球数の測定

3-2) と同様の方法で採血を行い, 白血球計算用チュルク試液を用いて, Bürker-Türk 型白血球計算盤上で白血球数を算定した. さらに同血液の塗抹標本について, メチルアルコール固定後, ギムザ染色によりリンパ球の百分率を求め 1 mm³ 当たりのリンパ球数を算出した.

III. 結 果

表 1 に示したように, PVT, PVM 両担癌 マウスでは, その生存期間が多少異なるが, 両担癌マウスとも 4~5 週を越えると, 移植腫瘍部の潰瘍形成に伴って, 各リンパ球機能の個体差間での動揺が大きくなるため, 各機能の活性値が比較的安定して検出できる 4 週目までを, 本研究の実験対照とした. また, 各 stage についていえば, 両担癌マウスともおおむね以下のような経過をたどるものである. すなわち, 移植後 1 週目頃まで: 担癌初期, 1~2, 3 週目頃: 担癌中期, 4 週目以降: 担癌後期.

1. 特異的細胞障害性の経時的変動

腫瘍移植後各時期の担癌マウスより採取した脾臓, および末梢血リンパ球をエフェクター細胞として, それぞれの移植腫瘍細胞に対する細胞障害活性を, ^3H -ブロリン法により検索した. なお, PVT 担癌マウスの系では, PVT は固型腫瘍なので, PVT-C を標的細胞として使用した. ちなみに, PVT, PVM の両腫瘍細胞ではその移植方法が異なっているが, 肺への転移率や宿主マウスに発現する抗腫瘍活性は, 移植方法の違いにより変化しないことが確かめられている⁹⁾.

PVT 担癌マウスでは, 図 2 に示すように, エフェクター細胞を末梢血リンパ球とした場合と, 脾臓リンパ球とした場合とでは, 検出される活性測定値には大きな差が認められるが, 両リンパ球 source とともに, ほぼ同様な経時的変動パターンが観察された. すなわち, 両リンパ球 source とともに, 3 週目頃をピークとする単峰性の経時的パターンを示していた. 一方, PVM 担癌マウスの系では, 図 3 に示されるように各時期の両リンパ球 source 中には, ほぼ同程度の細胞障害活性が検出できたが, PVT 担癌マウスの系の変動パターンとは明らかにその様相を異にしていた. すなわち, (1) 非担癌 (正常対照) マウスから採取したリンパ球にも高い細胞障害活性が検出されること, (2) 1 週目と 3 週目をピークとする 2 峰性の変動パターンを示すこと, 以上 2 つの点が注目される.

2. 非特異的リンパ球幼若化能の経時的変動

腫瘍移植後各時期より採取した脾臓, および末梢血リンパ球による T 細胞 mitogen に対する非特異的リンパ球幼若化能を検索した. 図 4~7 に示すように, PVT 担

図2 PVT 担癌マウスにおける細胞障害活性の経時的変動

PVT-C を標的細胞として ^3H -ブロリン法により測定した。実線は脾臓リンパ球、点線は末梢血リンパ球をエフェクター細胞とした場合を示す。各測定値はマウス3～5匹分の平均値±標準偏差を示す。

図3 PVM 担癌マウスにおける細胞障害活性の経時的変動

PVM を標的細胞として ^3H -ブロリン法により測定した。図2と同様に、実線は脾臓リンパ球、点線は末梢血リンパ球をエフェクター細胞とした場合で、各測定値はマウス3～5匹分の平均値±標準偏差を示す。

癌マウスにおける2週目の末梢血リンパ球による高い幼若化率や、mitogen の差による discrepancy など、多少の例外を除いては両担癌マウス、両リンパ球 source ともに、おおむね一定傾向の変動パターンが観察された。すなわち、腫瘍移植後1週目で著明に低下した後、以後は各時期ともに低応答性を示しており、一応病期の進行との相関性は示唆されたが、上述の細胞障害活性の変動パターンとの相関性は、何ら認められなかった。

3. リンパ球数の変動

担癌各時期における脾臓、および末梢血リンパ球数の経時的変動を検索した(図8および9)。なお、脾臓での全リンパ球数の検索では一定傾向が得られにくいので、

図4 PVT 担癌マウスの脾臓リンパ球による幼若化率の経時的変動

各群ともマウス3～5匹分の平均値±標準偏差を示す。

図5 PVT 担癌マウスの末梢血リンパ球による幼若化率の経時的変動

各群ともマウス3～5匹分の平均値±標準偏差を示す。

図6 PVM 担癌マウスの脾臓リンパ球による幼若化率の経時的変動

各群ともマウス3～5匹分の平均値±標準偏差を示す。

で、全有核細胞数に対する Nylon wool column 通過細胞数の%表示、すなわち、T細胞数の割合を検討した。両担癌マウスとも、脾臓と末梢血リンパ球数はそろっ

図 7 PVM 担癌マウスの末梢血リンパ球による幼若化率の経時的変動

各群ともマウス 3～5 匹分の平均値±標準偏差を示す。

図 8 PVT, PVM 両担癌マウスにおける末梢血リンパ球数の経時的変動

各時期の数値はマウス 3～5 匹分の平均値を示す。

図 9 PVT, PVM 両担癌マウスにおける脾臓 T リンパ球量の経時的変動

各時期の数値はマウス 3～5 匹分の平均値を示す。

て移植後一過性に増加した後、PVT 担癌マウスは 1 週目より、PVM 担癌マウスでは 2 週目より、それぞれ低下傾向を示していた。したがって、両担癌マウスでみら

れた細胞障害活性の特徴的な変動パターンや、担癌 1 週目における非特異的リンパ球幼若化率の低下など、機能の変動を裏付けるような量的な変動は、リンパ球全体の動きからは認められなかった。

IV. 考 察

本研究は、簡便で実用的な非特異的リンパ球幼若化試験と、免疫学的パラメーターとして、より合目的と考えられる特異的リンパ球細胞障害活性との相関性について、同系の宿主一腫瘍系を担癌モデルとして再検討したものである。

結果 1 で述べた PVM 担癌マウスの系で観察された抗 PVM 活性のうち、正常対照群、および腫瘍移植後 1 週目で検出される高活性値は、NK 活性単独によるものであり、PVM 担癌マウスに出現する実際の特異的リンパ球細胞障害活性は、2 週目以降であることが、別の研究結果から明らかにされている¹⁵⁾。これに対して、PVT 担癌マウスの系で観察された細胞障害活性は、すべて特異的リンパ球細胞障害活性である¹⁵⁾。米崎の行った移植抵抗性試験の結果(表 1)は、両腫瘍細胞の抗原性の違いを示すものであり、PVT および PVM 両担癌マウスにおける細胞障害活性の変動パターンの差は、これら移植腫瘍の抗原性の差が、宿主における抗腫瘍活性の誘導に、影響を及ぼした結果と考えられる。

さて、本研究で用いた 2 つの担癌モデルにおいても、確かに担癌時期の進行とともに、非特異的リンパ球幼若化能の低応答性が認められ、担癌生体における一般的免疫能の低下を示唆する結果が得られた。しかし、担癌初期で、いまだ細胞障害活性の出現途上と考えられる 1 週目において、すでに幼若化能の低下がみられるなど、解釈に不可解な点が存在していた。これに対する最も考えられやすい原因としては、両リンパ球 source から移植局所への mitogen 応答細胞の流出という、量的な変動に基づく可能性があげられる。しかし、結果で述べたごとくリンパ球全体の分布変動、および移植局所のリンパ球浸潤度の経時的推移¹⁶⁾から検討すると、この可能性は少ないようである。また、このような担癌初期における一般的免疫能の低下に関連性を有するものには、“dilution escape”として知られている現象がある^{17,18)}。これは微弱な抗原刺激では、かえってサプレッサー T 細胞 (Ts) が活性化されるために、宿主に免疫抑制作用が発現するもので、移植初期における一時的なリンパ球機能低下の説明には、都合のよいものである。櫻村ら¹⁹⁾も、担癌生体のリンパ球の mitogen に対する低応答性は、その応答細胞の減少に原因するのではなく、癌細胞により能動化される Ts によるものであると報告している。しかしながら、本実験系で観察された mitogen に対する低応答性については、同一時期に細胞障害活性が

高率に検出されるという理由から、いちがいに Ts にその原因を求めることは難しいようである。実験に用いる宿主一腫瘍系のタイプにより、また、同一宿主一腫瘍系においても担癌時期により、リンパ球幼若化能の低下の機構は異なると考えられるので、この点については、今後さらに検索を進める必要があり、病期との相関性のないリンパ球幼若化能の低下には、特に慎重な検討が必要と思われる。

緒言でも述べたように、非特異的リンパ球幼若化能と特異的細胞障害活性とが、必ずしも相関しないという現象について、近年次第にその報告例が増えつつあり、前者はその簡便さにもかかわらず、免疫学的パラメーターとしての困難性が強調されつつある。その原因については、種々の文献記載^{20~22)}を参考にしてみると、おおむね以下のように要約することができる。すなわち、双方とも T 細胞が主体をなす *in vitro* における一現象であるが、(1) 非特異的 mitogen 応答細胞と、細胞障害活性を担うリンパ球とでは、そのポピュレーションが同一ではない、(2) 各種レクチンに対するレセプターと、標的細胞の抗原決定基に対する特異レセプターとは、その発現様式が異なる、(3) 培養条件、ことに細胞障害活性の測定系では、種々の影響因子による検出感度の動揺が大きいこと、などである。また、一般的にリンパ球幼若化能は、宿主の栄養状態下でも低下することが知られている^{23,24)}が、細胞障害活性は必ずしもそうとは限らず²⁵⁾、宿主一腫瘍系によっては、腫瘍移植後経時的に上昇する細胞障害活性が、宿主の腫瘍死直前で最高値を示す例の報告²⁶⁾もあり、両活性機能の宿主側因子に対する感受性にも、差が存在するようである。

リンパ球幼若化能の測定では検出し得ない抗腫瘍因子で、最近急速に関心が高められているものに NK 細胞がある^{27~30)}。PVM 担癌マウスの系に出現する細胞障害活性に、この NK 細胞が関連していることは前述したが、移植腫瘍細胞の NK 細胞感受性については、PVT は NK 非感受性腫瘍、PVM は NK 感受性腫瘍であることが判明している¹⁵⁾。移植宿主における特異的細胞障害活性として検出される測定値は、標的細胞の NK 感受性により影響されること、あるいは移植腫瘍の NK 感受性が、インターフェロンを介する宿主 NK 活性の上昇機構に関連する²⁹⁾など、腫瘍細胞の NK 感受性が宿主の細胞障害活性の発現に、重要な因子となることが報告されている。

そのような NK 細胞が、はたして *in vitro* のみならず *in vivo* においても、抗腫瘍活性の担い手になりうるかどうかについては、現在のところ議論の対象であるが^{31~33)}、われわれの用いた宿主一腫瘍系では、NK 活性を含めた細胞障害活性の経時的変動が、肺転移形成率の経時変化⁹⁾に実によく相関することが注目される。NK 感受性腫瘍 PVM を移植したマウスでは、特異的

細胞障害活性の出現は、PVT 担癌マウスに比較すると、遅延し2週目以後であるが、NK 活性の高い1週目頃までは肺転移率は低く、NK 活性の低下に伴い肺転移率は増加していった。一方、NK 非感受性腫瘍 PVT を移植したマウスでは、NK 活性しか検出し得ない移植早期には高い肺転移率が認められたが、特異的細胞障害活性の速やかな出現に伴って、肺転移率は減少していった。

すなわち、移植腫瘍が同一腫瘍に由来しても、免疫原性および免疫感受性の差によって、宿主の肺転移率の経時変化には、差が生じることが示唆される。このように、宿主の予後を左右する重大な転移現象と、細胞障害活性との間にはきわめて強い相関性が認められたが、非特異的リンパ球幼若化能との相関性は、見出すことができなかった。ちなみに、PVM 担癌マウスの2週目で観察された細胞障害活性(NK 活性)の低下は、担癌宿主の有する免疫抑制機構に原因するものではなく、エフェクター細胞の“convert”，すなわち、NK 細胞から細胞障害性 T リンパ球(CTL)への“convert”に基づく可能性が示唆されている¹⁵⁾。移植腫瘍の抗原性によって修飾される宿主の細胞障害活性の変動には、免疫担当細胞間における複雑な相互作用のほかに、このようなエフェクター細胞の“lineage”に基づく影響なども、複雑な因子として関わり合っている可能性を考慮しなければならぬと思われる。前述した「3つの要因」に加えて、これら非特異的リンパ球幼若化能では検出できない複雑な因子を念頭に置くならば、免疫学的パラメーターとして、より合目的な特異的リンパ球細胞障害活性と、非特異的リンパ球幼若化能との相関性を求めることは、到底困難なものになると考えられる。

一般に同系腫瘍で免疫した際には、ウィルス関連抗原や強い腫瘍特異抗原をもつものを除いては、*in vivo* での細胞障害性 T リンパ球の誘導は難しいとされている³⁴⁾。したがって、本系で観察された両免疫学的パラメーターの discrepancy は、著者らが用いた系、すなわち特異的リンパ球細胞障害活性が強く誘導される系において、特に増幅されてみられる可能性もあり、得られた結果をただちに臨床面に結びつけるのは早計であるが、しかし今後日常臨床において、免疫学的パラメーターとして非特異的リンパ球幼若化試験を行う場合、念頭に置かなければならない問題点を、再度提示するものである。

V. 結 語

われわれは、同一腫瘍に由来するが抗原性の異なる2つの腫瘍細胞を、それぞれ同系マウスに移植して、それぞれの担癌マウスに発現する細胞障害活性、および非特異的リンパ球幼若化能の経時的変動を検索した。さらに両活性機能の関連性を追求することにより、非特異的リ

ンパ球幼若化能の免疫学的パラメーターとしての意義について、その再検討を試みた。その結果、担癌後期におけるリンパ球幼若化能の低下は、一応うなずける結果であったが、担癌初期～中期の宿主免疫応答状態が微妙に変動する時期では、その免疫学的パラメーターとしての困難性が、強く示唆された。

引用文献

- 1) 山村雄一, 他編: がん細胞と免疫細胞. 初版, 講談社, 東京, 1978, 59頁.
- 2) 畔柳武雄, 他編: 新免疫学叢書 5. 免疫の生化学. 初版, 医学書院, 東京, 1980, 171頁.
- 3) Kirchner, H., et al.: Evidence of suppressor cell activity in spleens of mice bearing primary tumors induced by Moloney sarcoma virus. *J Exp Med* 139: 1473 1974.
- 4) 岡林謙蔵, 他: 胃がん患者における免疫能の推移の検索. 第39回日本癌学会総会記事: 108 1980.
- 5) 柳川悦朗, 他: 胃がん患者リンパ球の幼若化能と腫瘍細胞障害能. 第39回日本癌学会総会記事: 110 1980.
- 6) 山本 悟, 他: 担癌生体における特異的・非特異的免疫能の関連——臨床的・実験的研究——. 第41回日本癌学会総会記事: 149 1982.
- 7) Stewart, S.E., et al.: Progress in virus research—The polyoma virus. *Progr Exp Tumor Res* 1: 67 1960.
- 8) 米崎英樹, 他: Polyoma virus 由来の可移植性腫瘍の樹立について. *口科誌* 21: 496 1972.
- 9) 米崎英樹: 担癌宿主の免疫能と転移形成に関する基礎的研究. *阪大歯学誌* 23: 232 1978.
- 10) Böyum, A.: Separation of leucocytes from blood and bone marrow. *Scan J Clin and Lab Invest* 21 (Supp. 97): 77 1968.
- 11) Julius, M.H., et al.: A rapid method for the isolation of functional thymus-derived murine lymphocytes. *Eur J Immunol* 3: 645 1973.
- 12) Bean, M.A., et al.: Prelabeling target cells with ^3H -proline as a method for studying lymphocyte cytotoxicity. *Natl Cancer Inst Monogr* 37: 41 1973.
- 13) Bakács, T., et al.: Characterization of human lymphocyte subpopulations for cytotoxicity against tumor-derived monolayer cultures. *Int J Cancer* 19: 441 1977.
- 14) 石河寛昭: 液体シンチレーション測定法. 初版, 南山堂, 東京, 1977, 112頁.
- 15) 滝田正亮: 担癌マウスにおける抗腫瘍活性についての研究——NK細胞とCTLとの関連性について——. *阪大歯学誌* 28巻掲載予定.
- 16) 滝田正亮, 他: 担癌宿主生体におけるリンパ球機能の経時的変動について. *口科誌* 31: 625 (第36回日本口腔科学会総会抄録) 1982.
- 17) Kölsch, E., et al.: Low zone tolerance and suppressor T cells. *Transplant Rev* 26: 56 1975.
- 18) Bonmassar, E., et al.: Differential reactivity of mice to alloantigens associated with the D and K end of H-2. *Transplant* 12: 314 1971.
- 19) 樫村博正, 他: 癌患者における抑制性T細胞による細胞性免疫抑制機構. 第40回日本癌学会総会記事: 133 1981.
- 20) Tsukuda, M., et al.: Lymphoproliferative response to membrane extracts of nasopharyngeal carcinoma. *Gann* 71: 441 1980.
- 21) 畔柳武雄, 他編: 新免疫学叢書 2; 免疫応答. 初版, 医学書院, 東京, 1979, 18頁.
- 22) 網野信行: Killer細胞活性の検査. *臨床病理 (臨時増刊第45号)*: 79 1981.
- 23) Holm, G.: Acute energy derivation in man: effect on cell-mediated immunological reactions. *Clin Exp Immunol* 25: 207 1976.
- 24) 近藤芳夫, 他: 癌治療と栄養. 初版, 講談社, 東京, 1980, 66頁.
- 25) 今野金裕, 他: 栄養障害. *臨床免疫* 13: 999 1981.
- 26) Zöller, M., et al.: Specific cytotoxicity in vitro by T-cell-enriched lymphocyte subpopulations from rats bearing chemically induced but not spontaneous tumors. *J Natl Cancer Inst* 65: 769 1980.
- 27) Herberman, H.B., et al.: Natural killer cells: Characteristics and regulation of activity. *Immunological Rev* 44: 43 1979.
- 28) Kiessling, R., et al.: An analysis of the murine NK cell as to structure, function and biological relevance. *Immunol Rev* 44: 165 1974.
- 29) Welsh, R.M., et al.: Mouse natural killer cells: Induction specificity, and function. *J Immunol* 121: 1631 1978.
- 30) Herberman, R.B., et al.: Natural cell-mediated immunity against tumors. ed1, Academic press, New York, 1980, p 1.
- 31) Chow, D.A., et al.: Macrophage-dependent, NK-cell-independent "Natural" surveillance of tumours in syngeneic mice. *Int J Cancer* 23: 788 1979.
- 32) Riccardi, C., et al.: In vivo natural reactivity of mice against tumor cells. *Int J Cancer* 25: 475 1980.
- 33) Gorelik, E., et al.: Radioisotope assay for evaluation of in vivo natural cell-mediated resistance of mice to local transplantation of tumor cells. *Int J Cancer* 27: 709 1981.
- 34) 橋本嘉幸, 他: キラーT細胞の作用機序. *臨床免疫* 13: 98 1981.