

泌 尿 器 科 紀 要

第 14 卷 第 4 号

1 9 6 8 年 4 月

随 想

癌 の 免 疫

北海道大学医学部病理学名誉教授 武 田 勝 男

K一学兄

札幌もようやく春です。苦心をした Immunology of Cancer が英文200頁の monograph として出版される見込みがついてほっとしました。1/4世紀にわたる夢中な研究の足どりをふりかえって見ずにはおられません。

それは戦前のことです。そのころ私達は結核のアレルギーの仕事に夢中でした。結核菌で感作された個体には、免疫学者のいう免疫とはいささか範囲のずれた一あるいはより広い意味での免疫現象を認め、これを結核アレルギーと名づけました。結核症という病気はこの結核アレルギーの組織表現であるという結論に達したわけです。しかもその結論をひろげて考えると、あらゆる抗原抗体反応を伴う疾患に同様の組織表現が介在し、逆に同様の組織表現、たとえば今日の自己免疫疾患などにも、一定の抗原抗体反応が介在するのではないかと考えました。

さらに一步飛躍して自分自身の細胞が変化して成立する癌の発生、増殖、転移のうちに、結核症に見た免疫現象あるいはアレルギーの表現がないであろうか。その表現から逆に癌細胞が本質的に、発癌個体に対して抗原的異種性を持つことが決定されるのではなからうか。一もしそうであるとすれば癌の抗原性を利用して、今日全く手のほどこしようのない癌の免疫学的診断、治療、予防の可能性が生れてくるのではなからうか。戦争の結末を心配しながら、なお結核アレルギーの仕事の発展的解消のような気持で、私は癌の免疫のことを考えていました。

K一学兄

われわれはまず鶏の肉腫や兎の加藤系の肉腫などを材料として動物を免疫し、それにその腫瘍を再移植してどんな変化が現われるかを検討しはじめました。しかし戦争末期の混乱のため、また用いた癌や動物の系統が適当でなかったため、相当な困難を経験しながら、思うような成績をあげることができないうちに、終戦を迎えました。

戦後吉田肉腫、武田肉腫の発見がありました。癌細胞を一つ一つ微量定量のできる腹水肉腫であり、しかも抗原的に両者は全く異なっていることが示されたことは、われわれの癌免疫研究に新しい方向を与えたものでした。

しかし癌の免疫研究の土台になるものは、癌細胞がどのような系統の動物に発生し、免疫される動物がいかなる系統に属するかということであり、理想的には両系統が遺伝的に完全に一致しなければなりません。両者間の系統的ずれによって癌一宿主間の免疫は複雑になり癌細胞による真の免疫が見失われることが多くなるわけであり、従来この方面の研究は、少なくとも日本の研究では、この動物系統的ずれの存在を否定することができませんでした。そこでわれわれはむしろ、はじめから明らかに動物間の系統的ずれを前提において免疫を成立させる方法一、たとえばラット癌細胞でマウスを異種免疫する方法をとり、成立した免疫から系統的ずれに対する免疫を取り去るという方法が講ぜられました。

一方癌細胞に対する免疫が成立するとしても、その特異性はきわめて微妙なものであるに違いありません。それをどんな方法で check するかが問題であります。今日臓器組織移植で問題になっている免疫学的移植拒否反応つまり免疫された生体が、その癌細胞を異物としてこれをかぎ分け、その移植を拒否する反応がきわめて delicate であることを私共が知ったのは今から25年前のことです。このような system を用いて私共は癌の免疫について多くの仕事をしました。癌細胞にはその癌に特異な抗原性があり、特異的な移植拒否反応を示すことを明らかにしました。

K一学兄

しかし、当時癌の免疫の研究は世界的にもようやくはじまったばかりでありました。そしてラット癌のマウス免疫という system はどうも間接的で、一般に理解されない傾向がありました。世界的にはもちろん、日本でもほとんど反響のなかったことは寂しい限りでした。どうしても一般に充分納得のゆく方法で、再検討することが必要になってまいりました。

1960年 Sweden の G. Klein が、発癌個体の自己免疫を少数ながら確実に証明したことは、私共にとって大きなショックでした。その証明こそ、永年われわれが希望していた、万人の納得できる文句のない癌の真の免疫であったからです。他癌を移植することでなく、癌をその個体に発生させ、その癌で発癌個体を自家免疫するときには、も早そこにはいかなる非特異的な免疫も介在しません。そこに現われる自分の癌に対する移植を拒否する作用は、とりも直さず癌細胞自身の特異抗原性によるものであり、われわれが待望した癌の真の免疫に当たるものであり、しかも人癌の対策に直接通ずるものであります。

私は自分の定年退職によって永年の研究に終止符をうつ意味もあって、1958年以来もとても困難なこの発癌個体の自己免疫の仕事にとりかかったわけです。

方法は多数の純系ラットにメチルコラントレンを与えて発癌させ、これにわれわれの創案になる結紮開放法によって強力な自家免疫を与えました、これに保存しておいた自家癌を種々の細胞数で与えてその移植性を対照動物移植と比較するのであります。

多数のくりかえされた困難な研究の結果、癌細胞はその発生した個体に対して明らかに抗原的異種性であり、その免疫によって発癌個体にも抗移植性があざやかに成立することがわかりました。その癌細胞の抗原性には高、中、低の段階があって、その免疫によってそれぞれ完全な移植阻止を示す癌と、軽度の阻止作用を現わすに過ぎない癌細胞があり、その程度によって癌の再発転移が支配されています。すなわち癌の悪性度といわれるものは大部分、癌細胞の抗原性の大小に基づくものであるということができます。

さらに興味のあることは、一度成立した自家癌の再発転移も癌の強化免疫によって一定度縮小消失して、癌の免疫的治療が実験的には可能であるということでもあります。

かかる免疫を与える特異抗原はわれわれの永年の追求によって、癌細胞を構成する膜性成分の不溶性脂蛋白 (ILP) にあることが確実になり、その ILP 免疫によって、上記の抗移植性免疫が成立するばかりでなく、メチルコラントレン癌の ILP 免疫動物にメチルコラントレンを与えても、癌の発生が一定程度抑制遅延されて、ILP に発癌予防免疫の効果のあることが示されました。

最後の問題は癌抗体の所在であります。癌細胞障害性は自家の免疫血清には証明されません。ただ自家の免疫リンパ球および免疫 macrophage に癌細胞障害因子として位相差映画法などではじめて証明されたのであります。

K一学兄

癌免疫の研究に取りかかってから約25年、20万頭に近いラット、マウスを使って得た結論は、癌に免疫が成立するということでもあります。世界の現況も、ようやくわれわれの結論を肯定する方向に向かっているのはよろこばしいことです。

残された問題は、この結論をいかにして人の癌の診断、治療、予防に生かすことができるかということでもあります。残念ながら私にはもう余力はありません。今後の皆様の御健闘を祈る次第でございます。