

脳疾患, 特に脳腫瘍患者血清の抗体産生  
抑制作用に関する研究

京都大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 半田肇教授)

岩 城 和 男

(原稿受付: 昭和56年 8 月31日)

Immunosuppressive Activity of the Serum in Patients with  
Brain Tumors and Various Neurological Disorders  
—Anti-Sheep Red Blood Cell Plaque-Forming  
Cell Response in Mouse Spleens

KAZUO IWAKI

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School  
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

The immunosuppressive activity of the serum in patients with brain tumors and various neurological disorders was studied by means of anti-sheep red blood cell plaque-forming cell response in C<sub>3</sub>H/He mouse spleens. The samples of serum were obtained from 30 cases with glioblastoma, 30 cases with meningioma, 14 cases with other brain tumors, 30 cases with non-neoplastic diseases and 26 healthy adults.

A significantly higher frequency of immunosuppression was observed in glioblastomas (26 of 30), meningiomas (26 of 30), other brain tumors (10 of 14) and non-neoplastic diseases (23 of 30), as compared to healthy adults (2 of 26).

The immunosuppressive activity of the serum had no correlation with other immunological parameters, including PPD skin tests and gamma globulin levels, except the fact that patients with glioblastoma had a higher incidence of negative PPD skin test (80%).

On the other hand, the serum immunosuppressive activity in patients with brain tumors was found to be positively correlated to the size of lesions measured on the computerized tomography, suggesting that the serum immunosuppressive activity was derived from the area of cerebral tissue damage or from the secondary reactive process.

Although the immunosuppressive activity of the serum in healthy adults was extremely weak

Key words: Sheep red blood cell, Plaque-forming cell, Immunosuppressive factors, Immunoenhancing factors, Suppressor cell.

索引語: ヒツジ赤血球, プラーク形成細胞, 免疫抑制因子, 免疫増強因子, サプレッサー細胞.

Present address: Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

when a dose of 0.4 ml was injected, it became stronger when a smaller dose of 0.04 ml was injected. In contrast, the serum from patients with brain tumors and other neurological disorders showed a decreased immunosuppressive activity when a smaller dose of 0.04 ml was injected. When 0.4 ml of the serum from patients with brain tumors was injected admixed with 0.4 ml of healthy serum, the immunosuppressive activity was neutralized. These results suggest that there exist both immunosuppressive and immunoenhancing factors in the healthy serum in competitive fashion, and that the immunoenhancing factor is selectively reduced in cases with brain tumors, resulting in immunosuppression. It is conceivable that the immunosuppressive factor has its optimal concentration in order to express its suppressive activity in relation to the immunoenhancing factor.

Because it was not always successful to transfer the immunosuppressive activity by intraperitoneal injection of spleen cells, the activity seems to be mediated by a mechanism other than suppressor cells generated in the spleen.

## はじめに

近年における臨床免疫学の進展により，多くの疾患においてその発病，進展機序に免疫学的機作の関与していることが指摘されている。各種の腫瘍性疾患においても腫瘍の発生，進展と関連して免疫機能不全現象の見られることが報告<sup>3, 5, 6, 17, 18, 40</sup>されている。免疫機能不全現象成立の要因には細胞性あるいは種々の体液性因子が様々に関与<sup>34, 37, 39, 43</sup>している。

体液性の immunoregulatory factor, 特に血清中の免疫抑制作用因子については, Kamrin (1959)<sup>22</sup> が正常ヒト血清の gamma globulin を含む分画によるラットの skin allograft 拒否反応の抑制効果に関し報告して以来いくつかの報告があり, ヒト正常血清および各種疾患血清, あるいは動物血清中に免疫抑制因子が存在することが証明されている。

杉之下<sup>44</sup>, Izumi<sup>20</sup> は各種呼吸器疾患患者血清のマウスにおける抗体産生に及ぼす影響について検討を加え, 各種の呼吸器疾患において血清中に抑制作用因子の出現すること, また血清のマウスへの投与日を変えることによって悪性腫瘍(肺癌)症例と非悪性腫瘍(非肺癌)症例において差異を認め, この両者の間で抑制作用物質が異なることを報告している。

著者は各種の脳・神経疾患患者血清についてマウスのヒツジ赤血球(SRBC)に対する脾臓での抗体産生細胞の産生に及ぼす影響について検討し, 臨床像との関連性, 抑制作用物質の作用機序, 特に健康人血清との作用面での関連性について検討を加えた。

## 実験材料および実験方法

### 1. 実験動物

生後4週令の C<sub>3</sub>H/He SPF 雌マウスを静岡実験動物農業協同組合より購入し, 8~10週令の時期に一群5匹単位として実験に用いた。

### 2. ヒツジ赤血球 (Sheep Red Blood Cell: SRBC)

ヒツジ赤血球 (Sheep Red Blood Cell: SRBC) の抗原性, あるいは免疫原性において系統差あるいは固体差のあること<sup>1, 2, 24, 30, 32, 33, 35</sup> が知られているので, 本実験においてはすべて同一のヒツジから2週間毎に採血, Alsever 液にて 4°C に保存した。使用時, 生理的食塩水を用い 2000 rpm, 5分の条件で5回洗滌遠沈して用いた。SRBC 感作実験においてはすべて 0.2 ml 中に 10<sup>8</sup> 個の SRBC を含む浮遊液を作成して用いた。

### 3. 補体

健常モルモットより採血し血清分離した血清を1/5量のSRBC浮遊液と4°C 2時間混合放置し, 吸収処置を行った後, -20°C に保存, 補体として1ヶ月以内に使用した。

### 4. マウスの感作方法及び抗 SRBC. IgM Plaque-Forming Cell (PFC) 算定方法

SRBC 10<sup>8</sup> を静注 (IV) 投与し, IgM.anti-SRBC. PFC 産生の peak 時である4日目の脾臓を摘出した。缺を用いて細切し, メッシュ, 綿花, ロートを用いて汙過し, Eagle's minimum essential medium (MEM) を用いて洗滌後単個細胞を採取した。細胞の遠沈分離

はすべて 1500 rpm 5分の条件で行った。

Cunningham and Szenberg の方法<sup>41)</sup> に準じ脾細胞浮遊液 50  $\mu$ l, 50% SRBC 浮遊液 (2000 rpm 遠沈後の packed cell の2倍希釈液) 50  $\mu$ l, 補体 50  $\mu$ l に MEM を加え総量 500  $\mu$ l とした。Chamber 内に抗原, 脾細胞, 補体混合浮遊液を注入し, paraffin にて密封した後 37°C にて incubate し1時間放置後溶血斑を測定した。

本実験においては, 後述の血清投与の有無に拘らず各実験群間において脾臓の大きさ, 脾臓細胞数に変動は認められなかったので, anti-SRBC. IgM. PFC 数はすべて脾臓当り, すなわち1個体当りの数として算定した。

## 5. 血清の免疫抑制作用の検討方法

脳疾患々者血清はすべて入院時で手術その他の処置の行なわれていない時期に採血血清分離し, -20°C にて保存した後使用した。

Izumi の方法<sup>20)</sup> に準じ SRBC 抗原感作5日前にマウスに患者血清あるいは血清希釈液 0.4 ml を IV 投与した。血清投与群の PFC 数を対照生理的食塩水投与群の PFC 数と比較し,

$$\text{Response Index (\%)} = \frac{\text{血清投与群の平均 PFC 数}}{\text{対照群の平均 PFC 数}} \times 100$$

を算定すると共に, 対照群と実験群の間の有意の抑制の有無については Student's t test を用いて検定し,  $P < 0.05$  の場合有意の抑制が行なわれたものと判定した。

## 6. 脾臓細胞の transfer 実験

血清による抑制機序解明の一つの方法として血清投与マウスの脾臓中に suppressor cell が産生されているか否かを脾臓細胞の transfer 実験を用いて検討した。

血清あるいは血清希釈液 0.4 ml, 生理的食塩水 0.4 ml を IV 投与し, 5日目の脾臓細胞を採取した。一定数の脾臓細胞を腹腔内投与 (IP) 後直ちに SRBC を IV 投与, 4日目の脾臓中の anti-SRBC. IgM. PFC 数を測定し, 対照として細胞の投与を行わず SRBC の IV 投与のみを行った群の PFC 数とを前述の方法と同じ方法で比較し PFC 産生抑制の有無, すなわち脾臓中に suppressor cell が誘導されているか否かについて検討を行った。

## 実験成績

### I. 各種脳疾患々者血清のマウス脾臓における抗 SR-BC. PFC 産生抑制作用と免疫学的動態に関する検討

1. 各種脳疾患々者血清の PFC 産生抑制効果  
健常人26例, glioblastoma 30例, meningioma 30例, 他の腫瘍性疾患 (pituitary adenoma 7例, ependymoma 2例, craniopharyngioma 2例, hemangioblastoma 1例, germinoma 1例, pineoblastoma 1例) 14例, 非腫瘍性疾患30例の血清各 0.4 ml を SRBC 抗原感作5日前に IV 投与して PFC 産生抑制効果の有無を検討した。結果は Fig. 1 に示した。

健常人で有意の抑制を示したのは26例中2例(8%)のみであり, また抑制が見られた2例も Response Index (RI) 73%および75%の弱い抑制状態であった。しかし glioblastoma 症例では平均 RI 57.8%で30例中29例(97%), meningioma 症例では平均 RI 57.8%で30例中26例(87%)に有意の強い抑制効果が認められた。その他の腫瘍群においても14例中10例(71%)に抑制効果が認められた。

しかしながらこの血清の抑制効果は腫瘍群のみに認められたものではなく, 腫瘍以外の脳疾患においても腫瘍群に比較すれば低い頻度であるが, 平均 RI 67%で30例中23例(77%)に抑制効果が認められた。

### 2. 脳疾患症例の免疫学的動態と PFC 産生抑制作用との関連性

PFC 産生抑制効果と患者の免疫学的動態, PPD 0.05  $\gamma$  を用いてのツベルクリン反応, 血清 gamma globulin 量との間に関連性が見られるか否かについて検討した結果は Fig. 2A, B に示す。

glioblastoma, meningioma 症例においては PPD 反応陰性者はそれぞれ30例中24例(80%)および30例中11例(37%)であり, 他の腫瘍患者, あるいは非腫瘍性疾患々者の14例中5例(36%)および30例中8例(27%)に比較して, (特に glioblastoma 症例において)高い頻度に PPD 反応陰性者(48時間目の径が 10 mm 未満者)が見られたが, ツベルクリン反応の陽性, 陰性と血清の PFC 産生抑制効果の間には相関係は認められなかった。血清 gamma globulin 値に関しても, glioblastoma 群(平均 1.37 g/dl), meningioma 群(平均 1.35 g/dl), 他の脳腫瘍患者群(平均 1.42 g/dl), 非腫瘍患者群(平均 1.40 g/dl) の4群の間に有意の差異は認められず, また血清 gamma globulin 量と PFC 産生抑制効果との間にも相関係は認められなかった。

### 3. 病変部位の大きさと PFC 産生抑制効果

Computerized Tomography を用いて測定可能な腫瘍性疾患の腫瘍径を測定し, 腫瘍の大きさと PFC 産生抑制効果との関連性について検討した。

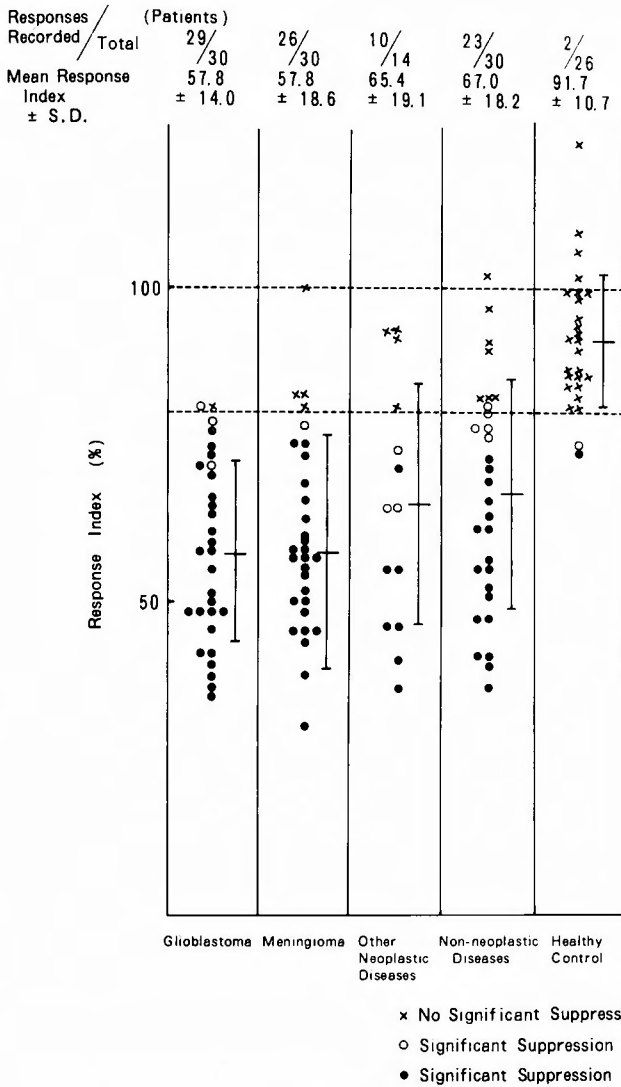


Fig. 1. Suppressive Effect of Serum on Splenic PFC Response to SRBC.

結果は Fig. 3 に示した如く、腫瘍自体の大きさ、また周辺の脳浮腫を含めた大きさと PFC response index の間の相関係数はそれぞれ  $\gamma = -0.561$  及び  $\gamma = -0.625$  であり、いずれも危険率 1% としても脳障害部位の大きさと血清 PFC 産生抑制効果との間には明らかな相関が認められた。

II. 脳腫瘍患者血清の PFC 産生抑制作用の機序に関する検討

- 血清投与量と PFC 産生抑制効果
- PFC 産生抑制効果の機序を検討する為に健常人血

清、脳腫瘍患者 (glioblastoma, meningioma) および非腫瘍性疾患々々者血清の 0.4, 0.04, 0.004 ml を投与した場合の抑制状態についての検討を行った。結果は Fig. 4 に示す。

健常人 10 例には 0.4 ml 投与では抑制を示した血清は全く認められなかったが、0.04 ml 投与では 10 例中 9 例に有意の抑制効果が認められ、0.004 ml 投与では 10 例上 1 例にのみ抑制効果が認められた。この成績は健常人血清が PFC 産生抑制物質とこの作用に対する拮抗物質をも含むものである可能性を示す所見と考えられた。

H : > 1.50  
M : 1.00-1.50  
L : < 1.00

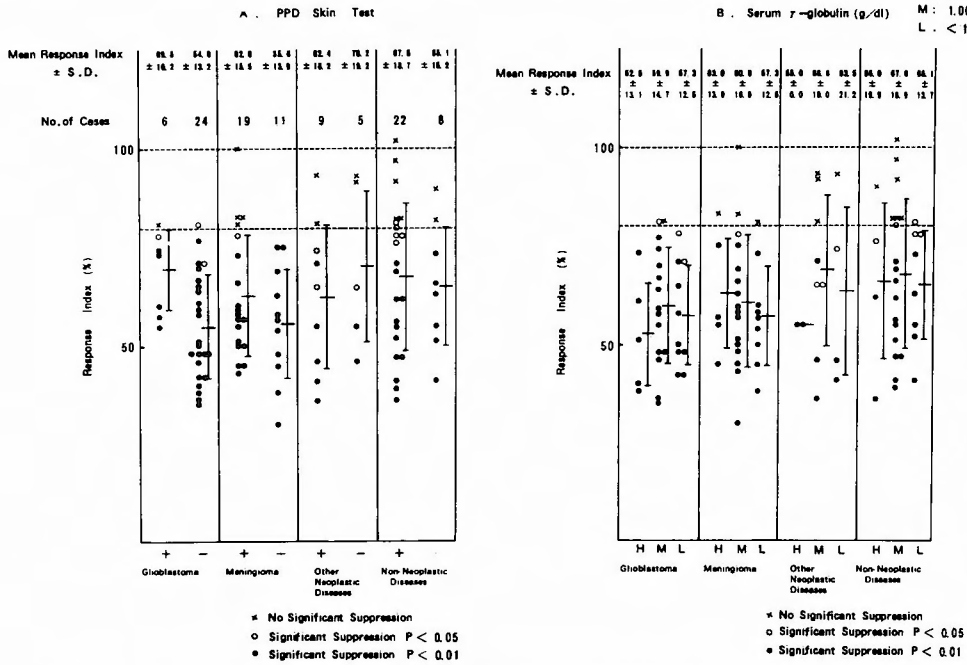
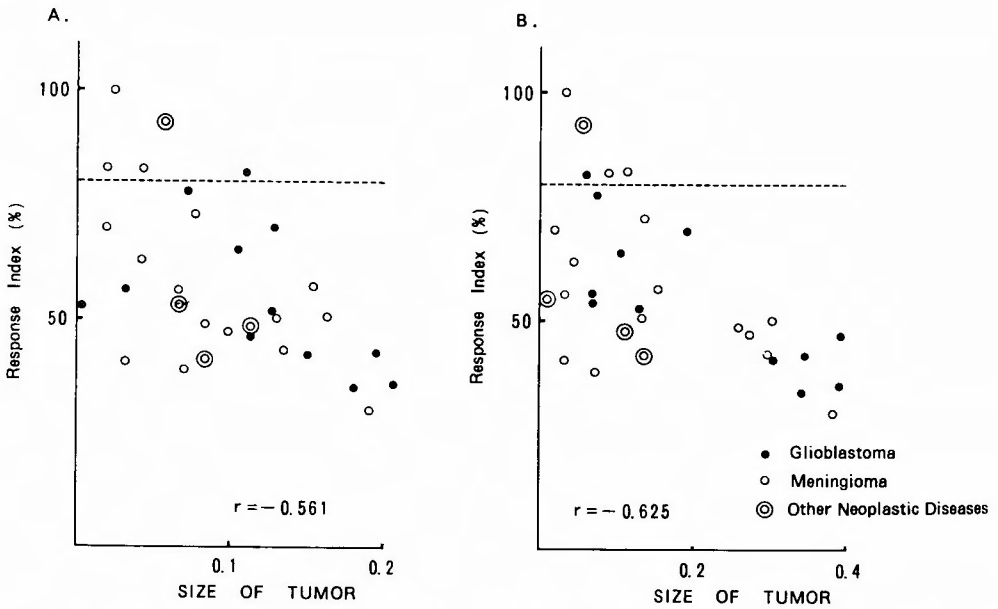


Fig. 2. Relationship between Immunosuppressive Activity of Serum and Immunological Dynamics.



A. Size of tumor expressed as product of the ratios of maximum plane diameters of cranial cavity and maximum plane diameters of tumor.

B. Same as (A), except size of tumor includes brain edema.

Fig. 3. Correlations between Size of Tumor and Immunosuppressive Activity of Serum.

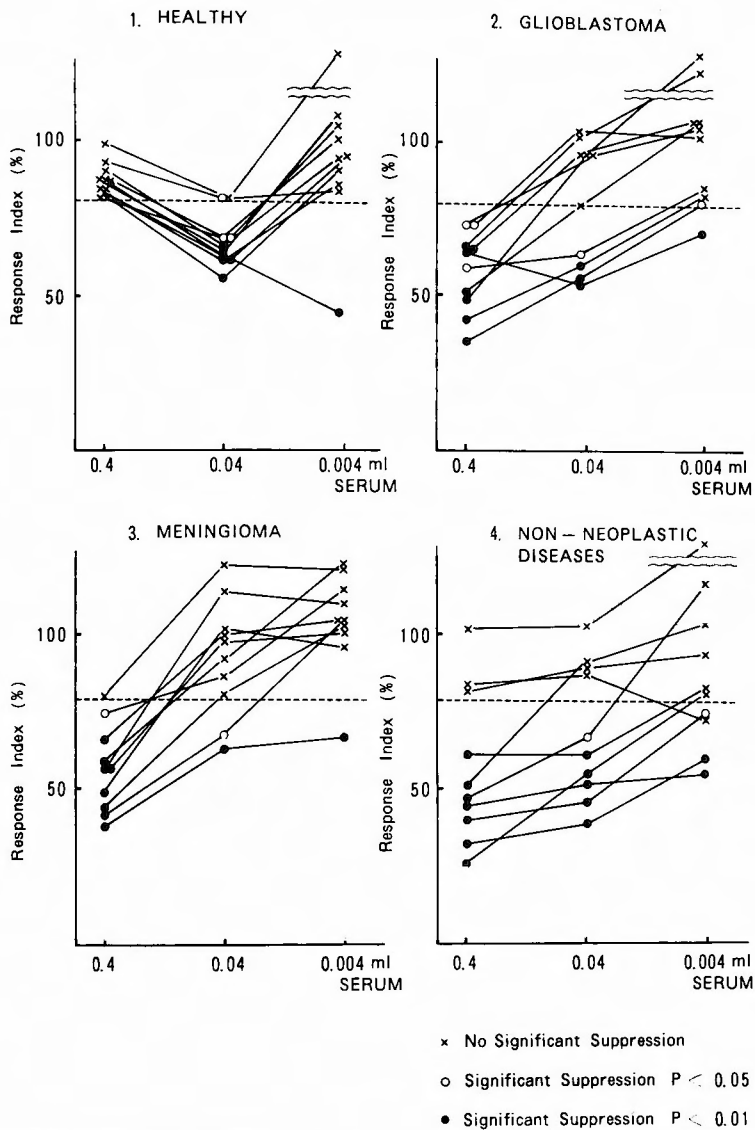


Fig. 4. Suppressive Effect of Relative Changes in Volume of Injected Serum.

glioblastoma 10例では0.4 mlでは全例抑制効果を示したのに0.04 mlでは10例中4例，また0.4 mlでは10例中9例の抑制効果を示したmeningioma群では0.04 mlでは2例に抑制効果が認められたのみであり，glioblastoma群およびmeningioma群ではほぼ同様のdose relationshipが認められた。

一方，非腫瘍性疾患群では10例中0.4 mlで7例，0.04 mlで6例，0.004 mlでは3例に抑制効果が認められ，健康人あるいはglioblastoma，meningioma群とも

異ったパターンを示していた。

## 2. 血清投与マウスの脾臓細胞による抑制作用のtransfer実験

生理的食塩水0.4 mlをdonor mouseにIV投与5日目の脾臓細胞 $10^6$ 個あるいは $10^7$ 個をrecipient mouseにIP投与すると同時にSRBC感作した場合にはIgM，PFC産生反応に対して何らの影響を及ぼさなかった(Table 1A)。

健康人，glioblastoma，meningioma症例の血清のそ

**Table 1.** Examination of Transfer of PFC-Suppressive Activity by Spleen Cells

## A. Examination of Transfer of PFC-Suppressive Activity by Spleen Cells from 0.9% NaCl Solution Injected Mice

Exp. No.	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>
1	104%	107%
2	145%	108%
3	94%	105%
4	85%	106%
5	99%	107%
6	92%	108%
7	113%	129%

## B. Examination of Transfer of PFC-Suppressive Activity by Spleen Cells from Healthy, Glioblastoma, Meningioma Serum Injected Mice

Serum	Exp. No.	Direct Serum IV Group		Cell Transfer Group*			
		0.4 ml	0.04 ml	0.4 ml		0.04 ml	
				10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>
Healthy	1	75%	54%	78%	92%	83%	58%
	2	99%	66%	135%	122%	109%	81%
	3	92%	49%	98%	127%	77%	34%
Glioblastoma	1	65%	66%	69%	108%	66%	65%
	2	77%	113%	198%	120%	129%	156%
	3	48%	76%	84%	92%	85%	86%
Meningioma	1	48%	66%	110%	110%	102%	110%
	2	30%	78%	102%	93%	105%	109%
	3	75%	75%	67%	86%	64%	45%

□ Significant Suppression

\* Cell transfer group refers to mice having previously received cells from serum injected donors.

れぞれ 0.4 あるいは 0.04 ml の投与 5 日目の脾臓細胞を用いた実験では Table 1B に示した様に、健康人血清 0.04 ml 投与のマウス脾臓細胞を用いた実験では 10<sup>7</sup> 個の細胞を transfer した場合 3 例中 2 例に明らかな PFC 産生抑制効果が認められ、血清の抑制作用は脾臓中の suppressor cell の産生を介して行なわれることが示された。一方 glioblastoma, meningioma 症例血清投与後の脾臓細胞を用いた実験では一定の成績は得られず、健康人血清 0.04 ml 投与による抑制作用と

glioblastoma, meningioma 血清 0.4 ml 投与による抑制作用とは異った作用機序によるものであることが示された。

## 3. 健康人血清の患者血清の抑制能に及ぼす影響に関する検討

健康人血清の各種血清量を用いた PFC 産生抑制実験において示された健康人血清中の拮抗物質が患者血清中の PFC 産生抑制物質とも拮抗するものであるか否かを検討する為に、血清 0.4 ml 投与で明らかな抑制

Table 2. Reduction of Suppressive Activity in Mixture of Healthy and Affected Serums

	Exp. No.	Healthy Serum 0.4 ml	Affected Serum 0.4 ml	Healthy Serum 0.4 ml + Affected Serum 0.4 ml
Glioblastoma	1	106%	74%	100%
	2	99%	72%	101%
	3	92%	48%	93%
	4	115%	61%	115%
	5	108%	74%	107%
Meningioma	1	98%	69%	72%
	2	84%	50%	61%
	3	75%	60%	93%
	4	92%	56%	102%
	5	98%	71%	106%
Non-Neoplastic Diseases	1	97%	46%	92%
	2	94%	47%	89%
	3	96%	61%	79%
	4	96%	44%	89%
	5	101%	52%	92%

□ Significant Suppression

効果を示した glioblastoma, meningioma, 非腫瘍性疾患々々血清と健常人血清 0.4 ml を混合投与する方法によって血清の抑制作用にどの様な影響もたらされるかについて検討した。

なお本実験においては健常人血清，患者血清ともにそれぞれ異なる 1 個体から得られた血清のみを使用した。

結果は Table 2 に示す如く各群血清 5 例ずつについての実験成績では meningioma の 1 例を除いてすべて健常人血清の 0.4 ml は患者血清 0.4 ml の PFC 産生抑制効果に拮抗する作用が存在することが示された。

## 考 按

ヒトの正常および病的患者血清中に種々の免疫抑制作用物質 (immunoregulatory substance) が存在し，病態の成立，進展機序に関与していることが報告されて

いる。腫瘍に特異的免疫抑制作用を持つ血清因子として blocking factor<sup>16, 26, 27, 50</sup> や inhibition factor などがあり，腫瘍と関連するものとしては tumor associated antigen<sup>7, 8, 9, 13, 14, 15, 19, 23, 25, 28, 29, 31, 42, 48</sup>，tolerance inducing factor など種々の物質に関する報告があり，また血清中の alpha globulin 分画にも免疫調節作用を有する因子が報告<sup>10, 11, 12</sup> されている。

著者が用いたマウスの SRBC に対する脾臓中の PFC 産生反応に及ぼす影響についての実験においては，健常人血清以外では腫瘍性，非腫瘍性疾患の如何に拘らず高率に抑制効果が認められた。このことは前述の腫瘍特異的な免疫抑制因子よりもむしろ Cooperband<sup>10, 11, 12</sup> の immunoregulatory alpha globulin (IRA) あるいは Goren<sup>ら</sup> の normal immunosuppressive protein (NIP) などの可能性，あるいは類似の非特異的免疫抑



制物質がその本態であると考えられる。またその病変部位の大きさと PFC 産生抑制効果の間に有意の相関性が認められたことから PFC 産生抑制物質は、脳・神経の組織破壊による物質、あるいは障害部位に対する反応細胞群に由来する可能性が大きいものと考えられる。

1977年 Brooks<sup>4)</sup>らは原発性脳腫瘍患者血中の lymphocyte subpopulation を測定し、malignant glioma 患者では T cell subpopulation の減少している事実を指摘した。彼らはこの事実について、脳内は partial immunological privileged site ではあるが、腫瘍増殖により blood brain barrier が破壊されその為 tumor associated antigen および normal brain antigen が全身の immune system に流出し、かつ immune system の components が脳内に流入する結果、tumor ならびに normal brain に対する抗体、抗原抗体コンプレックスが産生される。ところが脳組織と T lymphocyte は部分的に membrane determinant を共有する為 (Golub 1971) これらの antibody あるいは antigen-antibody complex の一部が T cell surface determinants と cross-react し、T cell depletion をきたすと説明している。著者らの実験では T cell subpopulation の測定は行っておらず、また malignant glioma 以外の疾患でも response index の低下する事実があり、しかもマウスという heterologous な系を使用している点で必ずしも Brooks らの述べている機序で説明し得ない点もあり、これらの問題については今後更に検討を要する。

血清の PFC 産生抑制制度と PPD 反応、血清 gamma globulin 量の免疫学的パラメーターの関連については、meningioma、特に glioblastoma 症例で PPD 陰性の症例が高率に見られた。腫瘍症例での皮膚反応性低下に関しては多くの報告<sup>19, 45)</sup>があり、原発性脳腫瘍症例についても Brooks ら<sup>5)</sup>、Thomas ら<sup>45)</sup>の報告がある。これらの中で Brooks らは皮膚反応低下を認める症例の血清はヒト正常リンパ球の PHA blastogenesis を抑制すると述べている。また Thomas らの報告でも PHA 反応を抑制する血清因子の存在を示唆している。これらの報告より、この様な原発性脳腫瘍症例の遅延型皮膚反応低下は部分的にしる血清中の免疫抑制因子が関与している可能性があると思われる。

原発性脳腫瘍患者血清中の gamma globulin 値については、Tokumaru ら<sup>46)</sup>は脳腫瘍患者で血清 IgM の増加を報告している。しかし、中尾ら<sup>36)</sup>は meningioma, glioma 共正常対照群に比較し immunoglobulin 値の変

化を認めず、また Weiss ら<sup>49)</sup>も glioma について acute phase protein ( $\alpha_1$ -acid glycoprotein,  $\alpha_1$ -antitrypsin, haptoglobin, C reactive protein) の増加はあるが、immunoglobulin 値については健康人との異同を認めていない。

本実験においても血清 gamma globulin 値に関しては腫瘍、非腫瘍、健康人との差異は認めず、また PFC 産生抑制制度との間にも有意の相関は認められなかった。

次に血清投与量と PFC 産生抑制効果についてみると健康人血清で 0.4 ml 投与では抑制作用はなく 0.04 ml 投与時のみ抑制が認められている。この成績は健康人血清中に既に PFC 産生抑制作用物質が存在するのに対してこの物質の作用を抑制する拮抗物質が同時に血清中に存在する為、0.4 ml では抑制効果が示されないのではないかと考えられる。また glioblastoma あるいは meningioma 群では 0.4 ml で強く抑制されるのに対して 0.04 ml では抑制が減少している。この成績は glioblastoma あるいは meningioma では

- ① 0.4 ml で作用する抑制物質が出現した可能性
- ② 正常血清中に認められる拮抗物質が消失または減少した可能性
- ③ 抑制作用物質の希釈と共に消失した可能性

が示唆される。非腫瘍性疾患症例でも 10 例中 4 例に 0.04 ml での抑制が見られなかったことは、この健康人血清 0.04 ml に認められる抑制物質が消失した可能性を間接的に示す成績ではないかと考えられる。

脾臓細胞による抑制機能の transfer 実験では健康人血清 0.04 ml 投与群では抑制効果は脾臓中の suppressor cell の産生を介して行なわれている現象であることを示す成績であると考えられる。glioblastoma, meningioma 群では 3 例中 1 例にのみしか transfer による抑制現象がみられなかった。このことは glioblastoma および meningioma 症例の血清による PFC 産生抑制作用が、suppressor cell の産生を介して単純に移入されるものではなく、抑制作用の本態に関しては未知の多様なメカニズムが関与している可能性を示したものであると考えられる。

健康人血清に患者血清の抑制能に対する拮抗作用が強く認められた点については、患者血清 0.4 ml 投与によって認められた PFC 産生抑制効果が新たなる抑制物質の産生による現象の為でなく、健康人血清中に認められる拮抗物質すなわち enhancing effect を有する作用物質の消失による現象である可能性を示唆する成

**Table 3.** Physical Characteristics of Serum Immunosuppressive Factors from Healthy and Affected Persons. (Reported Cases)

condition or factor	dialyzability	heat stability	fraction or electrophoretic mobility	reports
IRA (NHS)	(-)	stable (boiling water for 10 min)	mainly $\alpha_2$ -globulin	Glasgow (1971) Occhino (1973)
IRA peptide (NHS)	(+)		prealbumin-post $\gamma$ -globulin	Glasgow (1971) Occhino (1973)
NIP	(-)	stable (boiling water for 10 min)	$\alpha$ -globulin	Nelken (1973) Hanna (1975)
NHS		stable (56°C, 30 min)	$\alpha_1, \alpha_2$ -region	Voorting-Hawking (1977)
serum derived immunosuppressive substances		stable (56°C, 30 min) labile (56°C, 30 min)	$\alpha$ -globulin $\alpha$ -globulin	Miller (1976)
LDL-In	(-)		$\beta$ -region	Curtiss (1976)
renal failure	(+)			Newberry (1971)
lepromatous leprosy	(-)	stable (56°C, 30 min)		Bullock (1971)
multiple sclerosis	(-)	unstable (55°C, 30 min)	associated with $\alpha_2$ M	Ford (1973)
alcoholic liver cirrhosis		unstable (56°C, 30 min)		Hsu (1971)
chronic histoplasmosis		stable (56°C, 30 min)		Newberry (1968)
primary liver cancer			$\alpha, \beta, \alpha_2$ M	Urushizaki (1977)
pulmonary cancer			$\alpha, \beta, \alpha_2$ M	Urushizaki (1977)
non-lymphoid cancer		stable (56°C, 30 min)	not $\alpha_2$ -globulin	Gatti (1971)
SLE			IgG	Horwitz (1975)
intracranial tumor		stable (56°C, 30 min)	IgG (lymphocyte regulatory $\gamma$ -globulin LRG)	Brooks (1972)
pulmonary tuberculosis		stable (56°C, 30 min)		Heilman (1966)
ascites fluid (cancer)	(-)	stable (56°C, 30 min)		Badger (1977)
peptide (cancer)	(+)		similar to IRA-peptide	Glasgow (1974) Nimberg (1975)
FDPs	(+)	thermostable		Grimann (1976)
CRP	(-)		$\beta$ - $\gamma$ region	Mortensen (1975)
$\alpha_1$ AT			$\alpha_1$	Anzai (1965) 石田 (1979)
IAP			albumin region	松田 (1978)

IRA: immunoregulatory  $\alpha$ -globulin. NHS: normal human serum. NIP: normal immunosuppressive protein. LDL-In: low density lipoprotein inhibitor. SLE: systemic lupus erythematosus. FDPs: fibrinogen degradation products.  $\alpha_1$ AT:  $\alpha_1$ antitrypsin. IAP: immunosuppressive acidic protein.

績であると考えられる。

このように、血清投与による脾臓中の PFC 産生抑制反応は投与量によっても著しく変化し、あるいは transfer 実験の成績で示された様に抑制物質としては物質的にも heterologous であり (Table 3 参照) 作用機序の面でも多様性のあることは明らかであり、従来より報告されている様に極めて多様な enhancing sub-

stance と inhibitory substance の作用の結果として表現されているものであることが示されたものと考えられる。生体内ではこれらの多様な機能を持つ多様な物質が相互に関連しながら作用し、免疫機能の発現に当たっているものと考えられる。

著者の PFC 産生抑制物質の物質性状については 56°C 30分熱安定性で -20°C 保存可能(少くとも2年

間以上)以外の事実は明らかではないが今後これらの脳・神経疾患,あるいは健常人血清中の immunoregulatory substances の分離精製,作用機序に関する検討は,これら疾病の病態生理の解明あるいは治療の面において有意義な役割を果すことが予想される。

## 結 語

健常人および各種脳疾患々々血清のマウス脾臓における SRBC に対する PFC 産生に及ぼす影響について検討を行い,以下の成績を得た。

1. 血清 0.4 ml の投与では健常人血清では抑制効果は殆んど認められなかったが, glioblastoma 症例では97%, meningioma 症例では87%, 他の腫瘍性疾患では71%の頻度で抑制効果が認められた。しかし非腫瘍性疾患々々血清でも77%に抑制効果が認められ,この assay によっては腫瘍と非腫瘍を鑑別することはできなかった。
2. 血清の PFC 産生抑制効果は患者のツベルクリン反応,血清 gamma globulin 値, CRP 値などとの関連は認められなかったが,腫瘍症例においては腫瘍径と抑制効果の間に有意の相関々係が認められた。
3. 健常人血清 0.4 ml では PFC 産生抑制効果は示されなかったが,同一血清の 0.04 ml 投与では有意の抑制効果が示された。この成績は健常人血清中には抑制作用物質 (suppressive factor) とこれに拮抗する物質 (enhancing factor) が存在することが示唆された。
4. 脳腫瘍患者血清 0.4 ml は PFC 産生抑制効果を示すが,これら血清に健常人血清 0.4 ml を添加してマウスに投与した場合抑制効果は認められなかった。この成績は健常人血清中の enhancing factor が脳腫瘍患者血清中の suppressive factor の作用とも拮抗することを示す成績であると考えられる。
5. 脾臓細胞を用いての transfer 実験によって健常人血清 0.04 ml 投与による抑制効果は移入可能であったが,脳腫瘍患者血清については一定の成績が得られなかったことは,脳腫瘍患者血清の PFC 産生抑制効果の作用機序が多様なものであることを示すものと考えられる。

稿を終るにあたり,終始御指導,御校閲を賜った恩師,京都大学医学部脳神経外科学教室半田 肇教授に深甚なる感謝の意を表します。また絶えず御教示,御指導を戴きました京都大学医学部脳神経外科学教室山下純宏講師および研究にあたり御懇篤な御指導を賜りました京都大学結核胸部疾患研究所内科学第2部門大島駿作教授,泉 孝英助教授に心から謝

意を表します。

本論文の要旨の一部は第7回日本臨床免疫学会総会にて報告した。

## Reference

- 1) Abe T, Komatsu M: Individual differences of sheep red blood cells used in various immunological assays. *Jap J Vet Sci* **40**: 441-444, 1978.
- 2) Adler FL: Studies on mouse antibodies. I The response to sheep red blood cells. *J Immunol* **95**: 26-38, 1965.
- 3) Brooks WH: Evidence for tumor-specific immune response in patients with primary brain tumors. *Surg Forum* **23**: 430-432, 1972.
- 4) Brooks WH, Roszman TL, et al: Immunobiology of primary intracranial tumors. II Analysis of lymphocyte subpopulation in patients with primary brain tumors. *Clin Exp Immunol* **29**: 61-66, 1977.
- 5) Brooks WH, Netsky MG, et al: Depressed cell mediated immunity in patients with primary intracranial tumors. Characterization of humoral immunosuppressive factor. *J Exp Med* **136**: 1631-1646, 1972.
- 6) Brooks WH, Roszman TL, et al: Impairment of rosette-forming T lymphocytes in patients with primary intracranial tumors. *Cancer Res* **37**: 1869-1873, 1976.
- 7) Casper JT, Borella I, et al: Reactivity of human brain antiserum with neuroblastoma cells and non-reactivity with thymocytes and lymphoblasts. *Cancer Res* **37**: 1750-1756, 1977.
- 8) Catalano LW, Harter DH, et al: Common antigen meningioma derived cell cultures. *Science* **175**: 180-182, 1972.
- 9) Coakham H: Surface antigens common to human astrocytoma cells. *Nature* **250**: 328-330, 1974.
- 10) Cooperband SR: The effect of immunoregulatory alpha globulin (IRA) upon lymphocytes in Vitro. *J Immunol* **109**: 154-163, 1972.
- 11) Cooperband SR, Bondevik HE, et al: Transformation of human lymphocytes: Inhibition by homologous alpha globulin. *Science* **159**: 1243-1244, 1968.
- 12) Davis RC, Cooperband SR, et al: The effect of immunoregulatory alpha globulin (IRA) on antigen-mediated macrophage immobilization in Vitro. *J Immunol* **106**: 755-760, 1971.
- 13) Delpech B, Delpech A, et al: Etude immunochimique et immunologique des tumeurs du cerveau human. *Int J Cancer* **9**: 374-382, 1972.
- 14) Dittmann L, Axelsen NH, et al: Antigens in human glioblastomas and meningiomas: Search

- for tumor and onco-fœtal antigens. Estimation of S 100 and GFA protein. *Br J Cancer* **35**: 135-141, 1977.
- 15) Eggers AE: Autoradiographic and fluorescence antibody studies of the human host immune response to gliomas. *Neurology* **22**: 246-250, 1972.
- 16) Evermann JF, Burnstein T: Immune enhancement of the tumorigenicity of hamster brain tumor cells persistently infected with measles virus. *Int J Cancer* **16**: 861-869, 1975.
- 17) Finn R, Ward DW, et al: Immune suppression, glioma and tuberculosis. *Br Med J* **8**: 111, 1972.
- 18) Hamoudi AB, Ertel I, et al: Multiple neoplasms in an adolescent child associated with IgA deficiency. *Cancer* **33**: 1134-1144, 1974.
- 19) Hitchcock MH, Hollinshead AC, et al: Soluble membrane antigens of brain tumors I Controlled testing for cell-mediated immune response in a long surviving glioblastoma multiforme patient. *Cancer* **40**: 660-666, 1977.
- 20) Izumi T, Nagai S, et al: Serum immunosuppression test as a new tool for immunodiagnosis of lung cancer. *Cancer Res* **40**: 444-445, 1980.
- 21) 梶沢靖弘, 矢田純一: T細胞と神経疾患. *神経進歩* **24**: 39-43, 1980.
- 22) Kamrin BB: Successful skin homografts in mature non-littermate treated with fraction containing alpha globulins. *Proc Soc Exp Biol Med* **100**: 58-61, 1969.
- 23) Kehayov I, Boltev B, et al: Demonstration of a phase (stage)-specific embryonic brain antigen in human meningioma. *Int J cancer* **18**: 587-592, 1976.
- 24) 近藤恭司: 実験動物における免疫応答の遺伝的差異の研究と系統育成 *Science Culture Ann Rep Cop Res (Imm) Minist Education* 18-29.
- 25) Kumanishi T, Yamamoto T: Brain tumors induced with Rous sarcoma virus, Schmidt-Rupp strain. 2. Rous tumor specific transplantation antigen in subcutaneously passaged mouse brain tumors. *Jap J Exp Med* **40**: 79-86, 1970.
- 26) Kumar S, Taylor G, et al: Cell-mediated immunity and blocking factors in patients with tumours of the central nervous system. *Int J Cancer* **12**: 194-205, 1973.
- 27) Kumar S, Taylor G: Specific lymphocytotoxicity and blocking factors in tumors of the central nervous system. *Br J Cancer* **28**: 135-141, 1973.
- 28) Levy NL, Mahaley MS, et al: In vitro demonstration of cell-mediated immunity to human brain tumors. *Cancer Res* **32**: 477-482, 1972.
- 29) Lim R, Kluskens L: Immunological specificity of astrocytoma antigens. *Cancer Res* **32**: 1667-1670, 1972.
- 30) Lukic ML, Janezic A, et al: Regulation of immune response to SRBC: Suppressor cell activity induced by soluble fraction of antigen. *Immunology* **34**: 791-799, 1978.
- 31) Mahaley MS: Experiences with antibody production from human glioma tissue. *Progr Exp Tumor Res* **17**: 31-39, 1972.
- 32) McCarthy MM, Dutton RW: The humoral response of mouse spleen cells to two types of sheep erythrocytes. I Genetic control of the response to H and L SRBC. *J Immunol* **115**: 1316-1321, 1975.
- 33) McCarthy MM, Dutton RW: The humoral response of mouse spleen cells to two types of sheep erythrocytes. II Evidence for gene expression in the B lymphocyte. *J Immunol* **115**: 1322-1326, 1975.
- 34) Mikulski SM, Muggia FM: The suppressive mechanisms and their significance in tumor immunology. *Cancer Immunol Immunother* **4**: 139-142, 1978.
- 35) Miller TE, Mackenness GB et al: Immunopotential with BCG II Modulation of the response to sheep red blood cells. *J Natl Inst* **51**: 1669-1676, 1973.
- 36) 中尾 哲, 寺野允将, 他: 原発性脳腫瘍患者の血清免疫グロブリン値. *脳と神経* **29**: 93-97, 1977.
- 37) Nimberg RB, Glasgow AH, et al: Isolation of an immunosuppressive peptide fraction from the serum of cancer patients. *Cancer Res* **35**: 1489-1494, 1975.
- 38) 織田祥史, 徳力康彦, 他: 脳神経外科的疾患患者の脳組織抗原による自己感作, 白血球遊走阻止, 白血球吸着阻止現象を利用して. *脳神経外科* **7**: 953-959, 1979.
- 39) Ridley A: Anti-lymphocytic serum and tumor transplantation in the brain. *Acta Neuropath (Berl)* **19**: 307-317, 1971.
- 40) Roszman TL, Brooks WH et al: General immunocompetence of rats bearing Avian sarcoma virus-induced intracranial tumors. *Cancer Res* **38**: 74-77, 1978.
- 41) 斉藤和久, 多田隈卓史. Cunningham and Szenberg のブランク法, 免疫実験操作法. 485-495, 日本免疫学会編.
- 42) Schachner M: NS-1 (Nervous System Antigen 1), a glial cell specific antigenic component of the surface membrane. *Proc Nat Acad Sci USA* **71**: 1759-1799, 1974.
- 43) Schneck SA, Penn I: De novo brain tumors in renal transplant recipient. *Lancet* **15**: 983-986, 1971.
- 44) 杉之下俊彦: ヒト血清中の免疫抑制作用物質に関する研究. 第2編 肺癌サルコイドーシスおよび肺結核患者血清中の免疫抑制作用物質の性状と

- 作用機序に関する比較検討. アレルギー **27**: 775-785, 1978.
- 45) Thomas DG, Lannigan C, et al: Impaired lymphocyte protein synthesis in patients with glioma of the brain. *Br J Surg* **62**(8): 655, 1975.
- 46) Tokumaru T: Elevation of serum immunoglobulin M (IgM) level in patients with brain tumors. *Surg Neurol* **4**: 17-21, 1975.
- 47) Wahlström T: Sensitivity to normal brain antigens of blood lymphocytes from patients with gliomas. *Acta Path Microbiol Scand Section B* **81**: 763-767, 1973.
- 48) Wahlström T, Linder E et al: Tumor-specific membrane antigens in established cell lines from gliomas. *Cancer* **34**: 274-279, 1974.
- 49) Weiss JF, Morantz RA, et al: Serum acute phase proteins and immunoglobulins in patients with glioma. *Cancer Res* **39**: 542-544, 1979.
- 50) Yonemoto RH, Fujisawa T, et al: Effect of serum blocking factors on leucocyte adherence inhibition in breast cancer patients. *Cancer* **41**: 1289-1297, 1978.