
 話 題

脳 腫 瘍 と 免 疫

織 田 祥 史

脳腫瘍はその臓器特異性から、たとえ良性腫瘍であっても、手術的全摘出が不可能である場合が多く、その治療に占める化学療法、放射線療法の役割は大きい。しかし、一旦発育してしまった脳腫瘍の場合、最新の化学療法剤によって治療しようとする企ても、この10年間とくに大きな成果をあげていない。また放射線療法も髄芽腫など、ある種の悪性脳腫瘍を除いて、効果は疑問視され、BAR療法、中性子捕捉療法なども期待されたほどの効果をあげず、逆に最近では放射線脳壊死の問題の方がクローズアップされて来ている。このような現況から、腫瘍の出現を極く早期に発見するための、免疫的技法の開発や、術後の残存腫瘍を、免疫化学の合併療法で治癒させようとする免疫学的研究が近年注目されている。

1948年に Medawar が異系皮膚片を家兔の脳内に移植することに成功して以来、脳は immunological privilege site として解釈され、全身の免疫支配をうけないものと考えられていたが、その後、感作動物では、非感作群に比べて脳内でも移植率の低いことや、感作リンパ球を移注すると実験的アレルギー性脳炎を起こす動物の存在することなどから、この privilege は不完全なものとして理解されるようになった。

免疫解析にあたって、最も重要で、かつ基本的な点は、腫瘍に特異的な抗原が存在するか否かについての検討である。脳腫瘍においても、まず液性免疫の分野から、異種動物を用いて、抗ヒト脳腫瘍抗体を作成し、この抗体を、蛍光抗体法、補体依存性殺細胞性、免疫拡散法などに応用して検討されてきた。用いる方法によって若干差はあるものの、これらの方法で、神経膠腫に特異的な抗原が証明され、glioma 抗原には、① glioma のみに特異的な抗原、② neuroectodermal cell に共通な抗原、③腫瘍に wide spread な抗原の3種類の抗原存在することが示唆された。また腫瘍の種類によって、正常成人脳あるいは胎児脳との共通抗原性なども証明されて来た。しかし、多くの実験においては、脳と共通抗原性を有する mycoplasma の感染に対する注意が払われていないために、特異性という点に関して、まだ問題が残されていた。他方、細胞免疫学的研究においても、種々の免疫反応に用いる抗原に、腫瘍特異的という保証が乏しいため、多くの陽性所見を得ながらも、決定的な結論は得がたかった。

臨床例を用いた研究においては何時も適確な対照群が得られないという問題が存在し、微妙な免疫反応の検討に比し、個体差の著しいこと、また常に、治療を優先させなければならないために、種々の薬剤等の影響を除外できないこと、更には末梢血を除いては、他のリンパ系組織の反応を分離して観察できないために、免疫反応の機序の解明ができないなどの欠点が多かった。

YOSHIFUMI ODA: Immunological Aspects of Brain Tumors.

Associate Professor of Department of Neurosurgery, Kochi Medical School, Kochi. 781-51, Japan.

Key words: Brain tumor, Glioma, Suppressor cell, Immunological enhancement.

索引語:

このため、我々はヒトの脳腫瘍に、その発生機序が最も類似しているといわれる、ニトロソウレア誘発の神経系腫瘍を用いて、*in vivo* および *in vitro* における実験腫瘍の免疫について検討し、ヒト脳腫瘍との関連性を追求して来た。この系における *in vivo* 実験では、超音波で破碎した腫瘍細胞を用いて前感作した動物では、移植腫瘍の生着発生が、非感作群に比べて、むしろ促進される傾向にあった。この immunological enhancement は腫瘍特異的と思われた。その後の腫瘍の成長は感作群でやや抑制される傾向にあったが、とくに有意ではなかった。

in vitro の実験では、次のような事実が証明された。すなわち、脾臓と末梢血リンパ球には、もともと natural killer 活性が著明で、これに反して胸腺やリンパ節リンパ球には、killer 活性の方が著明であった。また抗原性のつよい培養初期の細胞で感作すると killer 活性が増強されるが、継代を反復して抗原性の低下した細胞を感作に用いると、suppressor が早期につよく賦活され、この細胞が killer のみならず、natural killer 活性さえも抑制すると考えられた。この suppressor は抗原特異的で、腫瘍発生の初期には、脾臓、胸腺などすべての免疫系を抑制して、腫瘍の成長を促進すると推定され、*in vivo* における immunological enhancement の事実とよく一致した。また逆に、腫瘍末期になると、腫瘍抗原が過剰になることによって、memory cell (T-memory 又は macrophage か?) が block されるために、killer への刺激が惹起されず、二次的に killer 活性が低下した。

他方、弱抗原性の脳腫瘍を皮下および脳内へ移植して比較実験すると、脳内接種では皮下と異なり、suppressor の誘導はなく、killer 活性のみがつよく誘導された。これは用いた腫瘍が神経系由来のため、臓器依存性の反応差を示したにすぎないかもしれないが、とにかく、脳内接種においても afferent pathway はよく保たれて、全身反応を惹起していることが確認された。しかし、組織標本から、脳内での efferent pathway は存在しても比較的不十分であると想定された。

このような実験から、たとえ同一個体内においても、各々のリンパ系組織は、様々の異なった構成々分よりなり、全く違った免疫反応を示していることが明らかであり、臨床例で表現される免疫反応の総和から、腫瘍免疫の機序を推察することは全く不可能と云わざるを得なかった。

腫瘍の免疫治療にあたって、今までは主に、非特異的免疫賦活が行なわれたが、その効果は化学放射線療法時の白血球減少を防ぎうるという消極的な程度にすぎなかった。少数例では killer 活性を操作しようとする試みもあるが、今回の実験より腫瘍発育に最も強く影響を及ぼすものは、suppressor と思われ、今後 low dose irradiation, cyclophamide などの応用で suppressor のみを選択的に抑制する方法を開発する必要がある。

この他、たとえ同じ抗原を用いて感作しても、感作の時期によってリンパ組織の反応性が異なることもよく知られた事実である。一般に腫瘍発生前に感作すると有効であっても、腫瘍発生後は逆に増殖を促進することが多い。現在のヒトの腫瘍治療においては常に後者の立場にあることから、この機序も免疫治療にあたっては早急に解決されなければならない。これと同様に、近年注目の interferon も、natural killer に直接作用した場合には、その作用を増強するが、予め interferon を腫瘍に作用させると、natural killer の攻撃から腫瘍を保護するという報告もあり、人体に投与する場合には、その適応と限界をよく承知しておかねばならない。

1981年 Schnegg らは hybrid 技法を用いて、ヒトの神経膠腫に対する monoclonal antibody を作成するのに成功し、glioma に、① common malignant glioma antigen と、② common neuroectodermal antigen の存在を立証し、後者は正常脳組織抗原と共通部分のあることを報告している。この技法は今後大いに発展し脳腫瘍の診断治療の両面で、寄与するところ大であろうと期待される。