

発 癌 と 免 疫 (2) 化 学 発 癌

京 都 大 学 結 核 胸 部 疾 患 研 究 所 病 理 部

教 授 安 平 公 夫

1. 序

Fischer (1906)¹⁵⁾の Scharlachrot, Sudan III 等による上皮の異型増殖, 山極, 市川(1915)⁶⁴⁾による兔皮膚タール癌の人工発生以来, 化学発癌に関して発表されてきた夥しい業績は, それら論文の表題を掲げるのみで, 悠に一冊の書を成すであろう。従って第一篇で行ったように, 化学発癌の歴史をその詳細に亘って繙くことは, 免疫との関連において発癌の問題を論じようとする本論文を, 徒らに煩瑣なものとするのみである。従って茲には, 1)癌原性物質が抗原となり得ることの可能性, 2)癌特異抗原に関連する諸問題, 3)免疫機構の癌原性物質による阻害等の観点から議論を展開し, 最後に化学発癌において癌免疫の関与を検討した著者の実験のいくつかを, これに加えることとする。

2. 癌原性物質と組織蛋白との結合の事実

発癌剤の作用機序は未だ不明であるといつてよい。しかし癌化の機構がいかにもあれ, 発癌剤が生体に働く first step が, 生体組織の components とその発癌剤との化学結合にあるとする simple な想定, これは発癌剤が明らかにされた当初より, 既に問題となってきたものである。しかしこの結合を実証したのは Miller ら (1947)³⁸⁾の業績であった。即ち彼らは, 癌原性 amino-azo 化合物をラッテに投与して肝癌を発生させる過程において, 投与早期の肝臓中に,

色素蛋白結合体の出現することを指摘した。色素の抽出操作や蛋白分解その他の所見より, この結合体は強い化学結合 (covalent) をなしているものと考えられた。肝の homogenate の soluble protein 分画を電気泳動すると, 色素を附着した蛋白分画が slow mobility を示す "h" という部分に現れる (Sorof et al, 1951)⁵⁷⁾。この "h" という分画は, 泳動上では γ -globulin 部に位するものと推定されるが, 其後の研究でその沈降恒数は 3.6S (Sorof et al, 1954)⁵⁸⁾, 分子量 45,000 (Arcos, 1958)⁶³⁾ という成績が得られている。

生体蛋白と癌原性物質との結合は, benzopyren や aminofluorene の投与時にも起ることが, これに引き続いて明らかにされている。即ち Miller (1950, 51)^{39), 40)}は 3,4-benzopyren の特異蛍光を指標とし, マウス皮膚に塗布されたこの癌原性炭化水素が, 一旦上皮の蛋白と結合し, 続いて derivatives となって代謝されてゆくことを証明した。また Weisburger ら(1954, 56)^{61), 64)}は, 2-aminoazofluorene (2-AAF)をラッテ腸管に投与すると, これは吸収されて組織蛋白と結合物を作ること, またこの結合がラッテの肝で最も著明に起り, モルでは弱いこと, また非発癌性の 4-AAF では起らないこと等を発表した。このように結合物の形成は, その化学物質の発癌性, また組織の感受性と比較的良

好な相関を示すことが、多くの研究者によって報じられている。それだけでなく、この結合物は癌原性物質投与早期に現われ、発癌期には減少すること、またこの減少の原因が、癌原性物質結合能を示す“h”蛋白(DABの場合)の減少に基づくものであること等が明らかとなり、茲に有名な Miller(1952)⁴¹⁾の protein or enzyme-deletion theory が現れた。即ち、癌原性物質の投与は細胞増殖を control している細胞内蛋白あるいは酵素の減少を惹起し、為に発癌に至るものとする説である。

この Miller の説は、発癌機序に関心ある研究者を刺激して、Heidelberger (1951, 59)^{25, 26)}その他数多くの研究業績が現れた。そして一方では蛋白と発癌剤との結合様式、発癌剤の細胞内分布を知ることにより、発癌剤に対する核や mitochondria 等の役目が明らかにされてきた。このような研究の過程において、Miller の原則の適合し得ない事実のあることも次第に指摘され、現在では、彼の発癌機序に関する特殊蛋白欠乏説の力は衰えた。しかし発癌剤と蛋白との結合の事実を明らかにした彼の業績は、発癌の底にある一つの重要な問題を示したものとして、現在でも正しく評価されねばならないであろう。

3. 発癌剤・蛋白結合物の抗原性

Landsteiner (1918, 19)^{31, 32)}のアゾ蛋白による免疫学的研究に刺激されて、Creech (1937)⁴⁾は試験管内で発癌性炭化水素と蛋白との結合を試み、その anthryl 基のシアン化物と蛋白 lysin の epsilon group との間に carbamido 結合を起させて、生成した結合物で動物を感作した。得られた抗血清で検すると、結合物の抗原性は、使用した炭化水素と蛋白との双方より規定されるものであること、即ち発癌剤が抗原の prosthetic group として働いていることが明らかとなった。初期の研究では、炭化水素としては主として DBA (1,2; 5,6-dibenzanthracene) が使用され、予め結合蛋白で感作された動物では、後の DAB challenge に対し多少の抵抗を示すと報告された(1939)¹⁷⁾。後にアミノ酸結合

の形で conjugated carcinogen の発癌性が研究され(1939)¹⁶⁾、アミノ酸結合で発癌性が高低種々に変化する事実が示されている(1941)⁶⁾。尚蛋白と炭化水素との結合様式の研究(1940)⁵⁾より、この結合が真の化学結合によるものであること、また結合炭化水素の数は1蛋白分子当たり、馬血清のときは18個であること等が示された。尚使用する蛋白が馬血清、更に肺炎双球菌に対する馬抗血清へと拡大され(1941)⁷⁾、その prosthetic group として使用した炭化水素が特異螢光を示すことより、これが一つの新しい標識抗体となり得るであろうと述べられたが、これは直ちに Coons らとの協同研究(1941, 42)^{2, 3)}となって実を結び、この標識抗体を使用して、組織中の肺炎双球菌抗原の検出に成功した。isocyanate とした螢光色素と抗体蛋白とを結合する方法は、操作の過程で蛋白変性を示すことなく、よくその抗体価を保持する点で、今日広く螢光抗体法として使用されている。

其後 Creech の研究は、主として各種発癌剤と蛋白との結合という化学操作に向けられた。しかし Oginsky らとの協同研究(1947)⁸⁾では、結合蛋白の抗原性が、沈降反応によって測定され、酵素消化された結合蛋白、また結合アミノ酸等によって沈降反応が block される事実より、再び結合蛋白投与による発癌防禦の可能性が示唆された。この防禦実験は実際には容易でないと述べられている(1949)⁹⁾が、高度に精製された蛋白を使用すると、結合蛋白の発癌性が消失する(1952)¹⁰⁾。これは動物体内で発癌剤と蛋白との両者に対する抗体が発生し、為に発癌剤が沈澱して、不溶性となる為であろうという。

以上 Creech の実験では総て、異種蛋白が Schleppey として用いられている。それ故実際に発癌剤のみの投与によって抗体が産生され、その抗体が発癌抑制に働き得るか否かということとは不明である。Creech の様に血清抗体が抗発癌的に働くというのであれば、先ずその血清より抗体を検出する要がある。しかもその抗体は、投与した発癌剤に直接関係を有するものでなければならないが、現在までに知られた担癌

個体の抗腫瘍抗体は、腫瘍抗原に対する抗体で、発癌剤そのものに対するものではない。以下暫く、この腫瘍抗原の問題を論ずることとする。

4. 腫瘍抗原

腫瘍の移植に際しては、異種及び同種の移植免疫が成立する。このときの免疫原は組織移植のそれと同様で、異種では蛋白が、また同種ではリポ蛋白が、それぞれの抗原性を発揮するものと理解されている。同系移植でも、性に関係のある物質が移植免疫を起すことがあり、また個体の中でも最近では、自己免疫なるものが言われている。ここに述べる腫瘍特異の抗原(T-抗原)なるものは、ある意味では自己免疫原の一つであるといえることができるであろう。

従来腫瘍免疫の存在は、一つには移植抵抗として、他は血清抗体として示されてきた。担癌個体の中で移植抵抗を誘発させるには、通常 strangulation, または resection 等の手段が用いられる (Lewis, 1940³³⁾)。また不適合移植の繰返しでも、移植抵抗が成立する (Gross, 1943¹⁹⁾)。これらは勿論 iso-immunity を目標としてのことであるが、興味あることには、このような免疫は、化学誘発癌で成立し、自然発生癌にはみられない (Prehn ら, 1957⁴⁶⁾; Hirsch ら 1958²⁷⁾)。即ち化学誘発癌は自然発生癌より、iso-immunity を惹起する auto-antigen において顕著であるといえることができるであろう。化学誘発癌が担癌個体の中で時に退縮を起すことの原因も、その auto-antigen に帰せられるかもしれない。ウイルス性、亦はウイルス性の疑われている腫瘍もまた、時に自然退縮を結果する。これまた化学誘発癌と同じ原因が考えられる。

癌ウイルスによる発癌に際しては、ウイルスと癌の双方に対する抗体が現れる。このことは Rous (1913)⁵¹⁾ の昔より知られており、最近でもウイルス genom と癌特異抗原との関係をめぐって尚も議論が交わされている (Habel, 1962²⁰⁾; Sabin, 1963, 64⁵³⁾)。これらの詳細は次篇に譲ることとしても、提出された多くの実験データにおいて、癌特異抗原に対する抗体が、抗

血清中の補体結合抗体として提示されてきたことは、それが抗原の性状を暗示する意味もあって注意せねばならないことである。其後 Rapp ら(1964)⁵⁰⁾ や Pope ら (1964)⁴⁵⁾ によって、癌細胞内の特異抗原が、担癌動物の血清を使用する蛍光抗体法で見事に示されたが、Kitahara ら(1964)²⁹⁾ によると、蛍光抗体法で検出されるこの T-抗原は、従来補体結合反応で検出されてきた抗原と同一物であろうという。最近 Gold ら(1965)¹⁸⁾ は、人の胃癌組織を用い、gel-diffusion 法でいくつかの T 抗原を検出した。これらは正常胃組織中には detect され得る量では存在せず、またそのあるものは、人の胃癌相互間に共通のものとして存在する。この抗原の検出には、異種抗体が使用された。同様に異種抗体を isotope か蛍光で標識し、これを担癌動物に注射すると、特異抗体が腫瘍組織に吸着される事実がある (Pressman ら, 1957¹²⁾, 62⁴⁹⁾)。このような特異抗体の組織吸着は、生体中でも実際に起っているものと考えられている。

腫瘍抗体の他の一面は、試験管内での抗腫瘍性で示される。即ち感作動物より得たリンパ球 (Klein, 1962⁵⁶⁾)、脾細胞 (Yoshida ら, 1963⁶⁹⁾) を、試験管内で該当する腫瘍に働かせると、これらの lymphoid cell は腫瘍細胞に adhesion を起して細胞を障害し、その増殖性を抑制する。抗血清のみでも、多少の障害を腫瘍細胞に起すこともできるというが、その場合の障害は、細胞に mediate された上述の障害に比すべくもない。またこの抗腫瘍性は、感作リンパ球の同種移植で受身に移行することが可能である (Brncić ら, 1952¹¹⁾; Mitchison, 1955³⁷⁾)。

以上のように腫瘍特異の抗体は、ほぼその存在が是認されているが、抗体そのものは、それが単一のものであるとは考え難い。同じ意味で腫瘍抗原も、質的に多様であると見做される。これと関連した問題として、先ず、腫瘍が特殊な蛋白(酵素)を保有することの可能性が検討された。そのうち最も屢々研究対象とされたのは myeloma である。myeloma 患者血清の globulin 分画は、比較的単一の電気泳動を示す蛋白より成っており、myeloma 相互間でこの

蛋白が異った易動度をもって現れる。この蛋白分画は myeloma 細胞に由来する蛋白と考えられ、myeloma 発生の monoclonal 説を支える基礎となっている。しかし免疫学的検討 (Lohns, 1953³⁵⁾; Slater ら, 1955⁵⁵⁾; Korngold ら, 1956³⁰⁾)の結果では、これらの病的 globulin は総て正常 globulin に関係あるものと判明した。即ち初期には myeloma 蛋白の多様性とみられたものが、後には正常血清蛋白組成の多様性に見做されるようになったのである。この見解に従うと、myeloma 細胞の monoclonal な蛋白も、抗原としてのその特異性を失うことになるであろう。

一方、myeloma の monoclonal な globulin は、抗体機能の脱落においてその特性が示されるという説がある。逆に言えば、この globulin に対応する抗原が未だみつからないということでもある。同じ意図をもって、分化された機能を癌細胞の中に探ろうという試みが、hormone 分泌腫瘍その他の形で求められている。これらは総て、特殊な蛋白(酵素)を癌細胞に求めようとするもので、これらの努力は総て、結果的には正常細胞構成要素の特殊な集積を癌細胞中に発見することに終るかもしれない。しかし感作という現象自体、古典的な概念からすると、その抗原の量に左右される事実がある。従って negligible な構成要素も病的に増量すると、それが生体に抗原としての力を発揮して現れることの可能性も残っている。

腫瘍抗体のあるものが cell-dependent であるということは、その抗原が H-2 抗原と同様に、lipoprotein の形で存在するという可能性を示している。Takeda (1963)⁵⁹⁾及びその門下のラッテを使用しての実験では、腫瘍特異の抗原が不溶性の lipoprotein として、特に多く腫瘍細胞の核に含まれているという。

5. 発癌剤が免疫抑制的に働くこと

発癌剤の作用によって、transformation といわれる癌化の第1段が細胞に起り、癌特異抗原を保有する細胞が生体内に現れたとすると、生体は直ちに抗体を産生してその發育を阻げる

であろう。従って、発癌の極めて初期の段階では、抗腫瘍抗体の働かない環境を伴うことが必要である。従来知られている癌原性物質は、細胞転化と抗体産生抑制の、この2つの作用を兼ね備えていると考えられる。

元来薬剤の発癌作用と細胞障害作用とは、おおよそ平行して共存するもので、これは、Haddow (1947)²⁴⁾によって強く唱導されたところである。即ち、彼は、発癌剤の發育抑制作用を、腫瘍 (1935, 37, 39^{21)~23)}や生育中の幼若ラッテ (1937)²²⁾において認めている。これと前後して同様の報告が多数に現れた。これより先に Picard ら (1934)⁴⁴⁾は、3,4-benzopyrene の投与によっては、マウスのリンパ組織に強い萎縮が認められ、後にこれらの萎縮臓器より発癌するに至ることを発表した。リンパ組織の障害は、直ちに抗体産生と関係する問題である。事実後に、発癌剤投与中に血中抗体の産生が阻害されること (Malmgren ら, 1952³⁶⁾; Davidsohn ら, 1956¹¹⁾), 移植免疫の発現が遅れること (Silberberg ら, 1948⁵⁴⁾; Rubin, 1960⁵²⁾; Linder, 1962³⁴⁾; Prehn, 1963⁴⁸⁾), また逆にリンパ組織を事前に移植しておくで腫瘍の発生が遅れること (Defendi, 1959¹³⁾)等が明らかにされてきた。著者の行った実験でも、幼若マウスに発癌剤を投与すると、リンパ組織の障害が強いこと (1964)⁶⁵⁾, またこれらの動物では血中抗体の産生が悪いこと (1968)⁶⁶⁾が確認されている。

以上のように発癌剤の組織障害作用は、2つの点からみる必要がある。その一つは発癌組織に対する障害で、Haddow はこの障害が必ず発癌に先行し、組織は、その障害よりの修復機転のうちに発癌するというのである。第2は発癌剤のリンパ組織に対する障害で、これが生体の免疫機構を障害し、これによって、癌細胞の増殖が促進されるという Prehn 流の考え方である。元来腫瘍免疫なるものは、極めて微弱なものである。従って一旦旺盛な増殖を開始した癌組織に対しては、後に免疫機構の機能回復が起っても、その發育を制禦するに及び得ないということが当然考えられる。逆に言えば生体では、絶え間のない発癌刺激のもとに細胞の癌性転化

が絶えず起っており、その転化と同時に免疫機構がその発育を制御している姿、これが生体の正常状態であるともいえるであろう。これが Prehn の思想である。尚、発癌の機作に関しては、以上述べた新しい腫瘍抗原の出現をよりどころとする論と正反対に、既存抗原の脱落をもって、これを論ずることも可能である。これら発癌機作に関しては、後の稿に譲ることとする。

6. 発癌の中に免疫機作の介在の有無を探ろうとする著者の実験

(a) 20-Methylcholanthrene (MC) 感作実験

化学発癌剤で誘発された腫瘍に対する免疫は、前述の如く、その移植において確認できる。しかし Creech の期待にも拘らず、化学発癌剤そのもので、発癌を予防的に免れさせることは難かしい(例えば、Prehn, 1967⁴⁷⁾)。このように、発癌剤そのものの予防注射は無効であるとしても、発癌に対して tolerant な動物を作ることによって、同じ発癌剤に対する発癌を促進することが可能ではなかろうか。発癌免疫が血清抗体によってではなく、遅延型の免疫機構によってもたらされる可能性ありとすれば、この tolerance による検定法がその存在の検出の為には合理的であるというべきであろう。以上の意図のもとに行われた著者の未完成の実験の成績の一部をここに記載する。

実験には自家繁殖の CF1 マウスが使用され、その方法と得られた成績が第1図に示されている。これは先に述べられた著者の実験(1964)⁶⁹⁾の一部であるが、本成績は未発表のものであるから、多少の説明を加えておく。発癌剤 MC は総て流パラに混じて使用され、生後図に示された日時において、その 0.05~0.2 mg (体重 1 g 当り) の腹腔内注射が行われた。更に生後2ヶ月目に、MC 0.5 mg の皮下注射を行い、経過に従って発癌を観察する。この実験では腹腔注射の MC 量が多きに失したこともあって、動物は生後3~5ヶ月で thymoma を発して死亡するものが続出した。続いて生後4ヶ月、即ち皮下への challenge 注射2ヶ月以後、注射皮下局所に sarcoma を発生し、加えて剖検時肺

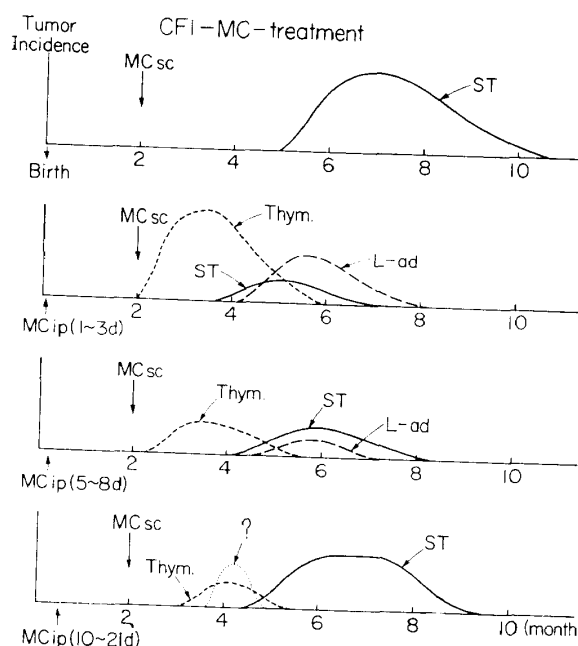


図 1

に adenoma を多数発生しているものも認められた。adenomatosis のみで死亡するものもある。また一部の動物は原因不明で死亡した。これらの成績の概要を示したものが第1図で、強いて言えば、早期腹腔処置群に、皮下腫瘍の発生が促進されているようにも思われる。

(b) マウス皮膚腫瘍発生に対する生下時胸腺切除の影響

本実験は最近(1969)⁶⁸⁾発表されたものであるが、その成績の一部をここに転載する。実験は CFW マウスで行われた。第2図は urethan-croton oil 法による、また第3図は MC 塗布による papilloma の発生を示したもので、胸腺切除は生下時より生後2週までの間に亘って行われた。図にみられるように papilloma の発生に対しては、胸腺切除の影響は殆んどない。むしろ幼若動物に加えられる手術侵襲そのものの影響が、はるかに大きく現れるもののである。動物当りの papilloma の発生数においても(原著参考)そのことが明かである。これに対し carcinoma の発生は、第4図のように胸腺切除動物で促進されて現れる。即ち生下時胸腺切除動物では、MC 塗布局所での癌腫の発生が非切除動物に比し、約2ヶ月早期に出現する。

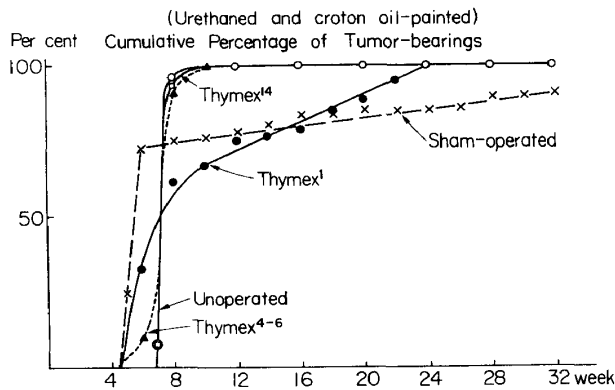


図 2

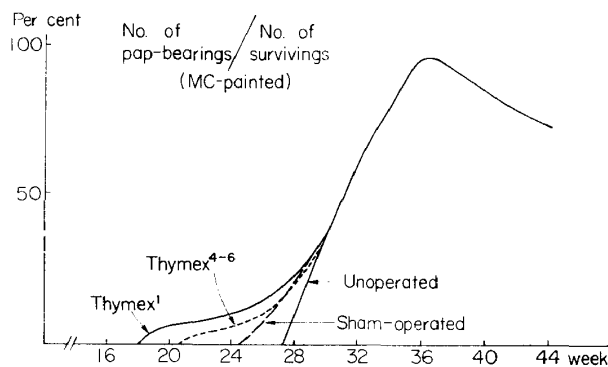


図 3

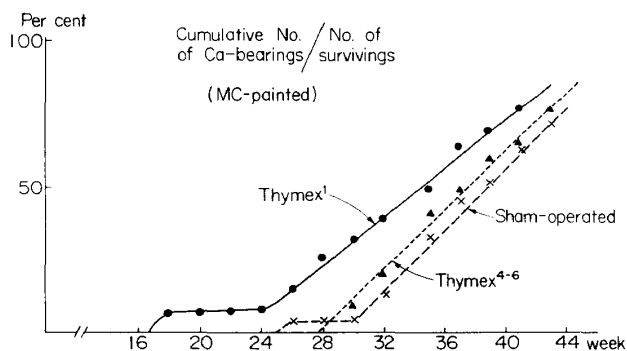


図 4

以上の実験結果を要約すると、その発生方法は如何にもあれ、皮膚 papilloma の発生は胸腺切除で影響されないが、carcinoma の発生は影響をうけ、しかもその影響は生後4～5日以降の切除では殆んど現れないということになるであろう。もし生下時胸腺切除という操作が、免疫反応抑制という意味でこの実験結果に影響していると解釈すれば、腫瘍発生に当って獲得される腫瘍抗原の特異性あるいは抗原性の強さにおいて、carcinoma は papilloma に勝って

いるということをこの実験結果は示していると解することができるであろう。

7. 発癌に係る非特異免疫の影響と、これに関連する著者の実験

従来、非特異免疫の影響は、腫瘍移植との関連で論じられることが多かった。Old ら (1959)⁴³⁾, Weiss (1961)⁶²⁾等の報告も、結核菌前処置の移植腫瘍発育抑制に関するものである。1959年に始る著者らの研究(1964)⁴²⁾も、結核菌前処置で、吉田肉腫の発育抑制の起ることを明らかにしたのであるが、同時に行った MC による発癌実験で、同じ前処置亦は結核菌と発癌剤との併用が、著明な発癌抑制の結果を見出された。以下著者の実験の概要を記載する。

(a) ラットの MC による皮下腫瘍

ラットの皮下に予め、結核死菌を Freund の adjuvant の形で前処置する。前処置の2～3週後、MC 5 mg, あるいはこれに結核菌 1 mg を混じて、同じく Freund の adjuvant の形で皮下に注射する。その後注射局所の発癌を観察するが、成績は第1表の通りであった。即ち、結核菌による前処置、混入、何れの場合にも発癌率を著明に低下させることが判明した。

(b) マウスの MC による皮下腫瘍

実験方法は殆んど前項と同様だが、実験グループの或るものは、結核死菌亦は卵白アルブミンの週1回の皮下感作処置を、MC 注射後実験終了まで継続した。得られた成績(第2表)はラットの場合程明らかでないが、本質的には前項と同様の実験結果を伺うことができる。実験成績の不均一性は、結核菌処置動物では腹膜の癒着を来して死に至る例が多かった為であり、そのためこのデータは未だ未発表に終わっている。

8. 化学発癌の免疫学的予防

化学発癌を免疫学的に予防する為には、発癌剤そのもので予防を試みるか、或いは発生した腫瘍で予防するかの何れかである。前者は Creech 其他によって実験が行われ、著者もまたこれらと異った観点より実験を試みた。しかしこれらの実験成績は、未だ充分信頼を置き難

表1 ラット皮下腫瘍発生実験

実験群	動物系	前処置	皮下処置	有効動物数	皮下腫瘍			
					Sarcoma	Carcinoma	計	%
Ia	Wister	—	MC	25	19	1	20	80
Ib	"	—	MC+Tub	15	3	1	4	27
Ic	"	Tub	MC	16	6		6	38
IIa	Sprague-Dawley	—	MC	14	11		11	79
IIb	"	—	MC+Tub	90	24		24	27
IIc	"	Tub	MC+Tub	64	7	1	8	12

い面が多い。また後者の意味でも数々の実験が重ねられたが、その多くは移植免疫とまぎらわしく、確かに発癌免疫をとらえているものとは言い難い。この点我国で行われた Takeda (1965)⁶⁰⁾ 及び門下 (1965, 66)²⁸⁾ の研究は、腫瘍の lipoprotein で免疫すると、該当する化学発癌剤での発癌阻止を惹起することを明らかにしたもので、一応注目に値する。しかし、この免疫効果も MC 皮下発癌のときのみ有効で、DAB 肝癌のときは無効であった。

発癌に際して、免疫機序が介在し、これが発癌阻止に働くことについての多少とも示唆的な実験のいくつかを上に記載した。著者の tolerance に関する、また胸腺切除による実験も、ある意味ではこれを支えるものである。広い意味での免疫では、著者の示したような非特異的免疫も、また発癌に係ってくる場合がある。しかし本質的な意味での発癌に係る免疫は、発癌機序と密接に関連を持つものでなければならぬであろう。発癌刺激によって transform した

表2 マウス皮下腫瘍発生実験

動物系	前処置 (皮下注射 2回)	皮下発癌処置		後続処置 (毎週1回皮下)	使用動物数	有効動物数 (3カ月後生存)	腫瘍発生例		非腫瘍例	
		MC(mg)	TB(mg)				皮下	肺其他	死亡	1年生存
ICR		1.0			30	25	15	5	2	3
		1.0	1.0		30	25	17	1	5	2
CF1		1.0			30	26	20	1	5	0
		1.0	1.0		30	27	13	6	5	3
dd		1.0			20	18	16	1	1	0
		1.0	1.0		30	25	10	6	7	2
	TB	0.5	0.2		45	40	8	5	24	3
	TB	0.5	0.2	TB	45	27	12	3	10	2
	TB	0.5			45	34	12	2	17	3
	TB	0.5		TB	45	27	11	1	9	6
		0.5	0.2		40	35	16	0	11	8
		0.5	0.2	TB	40	24	11	4	7	2
		0.5	0.2	EA	40	28	7	1	12	8
		0.5			40	30	18	1	10	1
		0.5		TB	40	33	10	3	17	3
		0.5		EA	40	35	21	1	9	4

TB: 結核死菌 (H₃₇Rv) 0.2 mg
EA: 卵白アルブミン : 0.2 mg

(0.1 ml の流パラ中に)

細胞が, monoclonal に増殖し, 或は polyclonal に腫瘍を作るとしても, この transform の中に生起した細胞組織のあるものが, その担癌個体に抗原性をもつものでないならば, 眞の発癌免疫とは言い難い。一つにはその特殊な細胞構成成分の免疫原性の強弱が, また一つにはその抗原の assay の方法が, antochthonous なこの特異抗原の存在を明かにする鍵となるのである。上述 Takeda らの実験も, 未だこの自家発生の自家抗原を, 疑の余地なく明かにしたものとは言い難い。眞の意味でのこの抗原が明かにされた暁で, 発癌予防の免疫も, また自づと正しい意味を持つのである。

〔参 考 文 献〕

- 1) Brncić, D. et al.: Acta Unio Internat. contra Cancrum, 7:716(1952).
- 2) Coons, A.H. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47:200 (1941).
- 3) Coons, A.H. et al.: J. Immunol., 45:159 (1942).
- 4) Creech, H.J. & Franks, W.R.: Am. J. Cancer, 30:555 (1937).
- 5) Creech, H.J.: J. Am. Chem. Soc., 62:1970 (1940).
- 6) Creech, H.J.: J. Am. Chem. Soc., 63:576 (1941).
- 7) Creech, H.J. & Jones, R.N.: J. Am. Chem. Soc., 63:1661 & 1670 (1941).
- 8) Creech, H.J. et al.: Cancer Res., 7:290, 297 & 301 (1947).
- 9) Creech, H.J.: Acta Unio Intern. contra Cancrum, 6:415 (1949).
- 10) Creech, H.J.: Cancer Res., 12:557 (1952).
- 11) Davidsohn, I. et al.: Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 2:102 (1956).
- 12) Day, E.D. & Pressman, D.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 69:651 (1957).
- 13) Defendi, V. & Koprowski, H.: Nature, 184:1579 (1959).
- 14) Dyer, H.M. & Morris, H.P.: J. Natl. Cancer Inst., 17:677 (1956).
- 15) Fischer, B.: Münch. med. Wschr., 53:2041 (1906).
- 16) Fieser, L.F. & Creech, H.J.: J. Am. Chem. Soc., 61:3502 (1939).
- 17) Franks, W.R. & Creech, H.J.: Am. J. Cancer, 35:203 (1939).
- 18) Gold, Ph. & Freedman, S.O.: J. Exptl. Med., 121:439 (1965).
- 19) Gross, L.: Cancer Res., 3:326 (1943).
- 20) Habel, K.: J. Exptl. Med., 115:181 (1962).
- 21) Haddow, A.: Nature, 136:868 (1935).
- 22) Haddow, A. et al.: Proc. Roy. Soc., 122:442 & 477 (1937).
- 23) Haddow, A. & Robinson, A. M.: Proc. Roy. Soc., 127:277 (1939).
- 24) Haddow, A.: Brit. Med. Bull., 4:331 (19947).
- 25) Heidelberger, C. & Weiss, S. M.: Cancer Res., 12:308 (1952).
- 26) Heidelberger, C.: Ciba Found. Symp. on Carcinogenesis, J. & A. Churchill Ltd., London (1959).
- 27) Hirsch, H.M. et al.: Cancer Res., 18:344 (1958).
- 28) 菊地浩吉他: 日本癌学会総会記事第24回総会, 86 (1965), 第25回総会, 159(1966)
- 29) Kitahara, T. et al.: Nature, 205:717 (1964).
- 30) Korngold, L. & Lipari, R.: Cancer, 9:183 (1956).
- 31) Landsteiner, K. & Lampl, H.: Biochem. Zschr., 86:343 (1918).
- 32) Landsteiner, K.: Biochem. Zschr. 93:106(1919).
- 33) Lewis, M.R.: Bull. John Hopkins Hosp., 67:325 (1940).
- 34) Linder, O.E.: Cancer Res., 22:380 (1962).
- 35) Lohns, F. et al.: Z. Naturforsch., 86:625 (1953).
- 36) Malmgren, R.A. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 79:484 (1952).
- 37) Mitchson, N.A. et al.: J. Exptl. Med., 102:157, 179 & 199 (1955).
- 38) Miller, E.C. & Miller, J.A.: Cancer Res., 7:468 (1947).
- 39) Miller, E.C.: Cancer Res., 10:232 (1950).
- 40) Miller, E.C.: Cancer Res., 11:100 (1951).
- 41) Miller, E.C. & Miller, J.A.: Cancer Res., 12:547 (1952)
- 42) 永野零子: 京大結研紀要, 13:99 & 109(1964)

- 43) Old, L.J. & Clarke, O.A.: *Nature*, 184:291 (1959).
- 44) Picard, E. & Laduron, H.: *C.R. Soc. Biol.*, 115:1739 & 117:838(1934).
- 45) Pope, J.H. & Rowe, W.P.: *J. Exptl. Med.*, 120:121 (1964).
- 46) Prehn, R.T. & Main, J.M.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 18:769 (1957).
- 47) Prehn, R. T.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 26:223 (1961).
- 48) Prehn, R.T.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 31:791 (1963).
- 49) Pressman, D. & Kyogoku, M.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 101:167 (1962).
- 50) Rapp, F. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 116:1131 (1964).
- 51) Rous, P.: *J. Exptl. Med.*, 18:416 (1913).
- 52) Rubin, B.A.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 3:146 (1960).
- 53) Sabin, A.B. & Koch, M.A.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 49:304, 50:407 (1963) & 52:1131 (1964).
- 54) Silberberg, M. et al.: *Arch. Path.*, 45:722 (1948).
- 55) Slater, R. et al.: *J. Exptl. Med.*, 101:85 (1955).
- 56) Slettermark, B. & Klein, E.: *Cancer Res.*, 22:947 (1962).
- 57) Sorof, S. et al.: *Cancer Res.*, 11:383 (1951).
- 58) Sorof, S. et al.: *Cancer Res.*, 14:190 (1954).
- 59) Takeda, K.: *Acta Unio Intern. contra Cancrum*, 19:165 (1963).
- 60) Takeda, K.: 武田勝男教授研究と業績, 50(1965)
- 61) Weisburger, J.H. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 15:37 (1954).
- 62) Weiss, D.W. et al.: *Nature*, 190:889 (1961).
- 63) Wirtz, G.H. & Arcos, J.C.: *Experimentia*, 14:177 (1958).
- 64) Yamagiwa, K. & Ichikawa, A.: *J. Tokyo Univ. School of Med.*, 15:295 (1915).
- 65) Yasuhira, K.: *Cancer Res.*, 24:558 (1964).
- 66) Yasuhira, K.: *Bull. Chest. Dis. Res. Inst. Kyoto Univ.*, 1:33 (1968).
- 67) 安平公夫: 発癌と免疫(1) 放射性発癌, 京大胸部研紀要, 1:50(1968)
- 68) Yasuhira, K.: *Gann*, 60(1) in press.
- 69) Yoshida, T.O. & Southam, C.M.: *Jap. J. Exptl. Med.*, 33:369 (1963).