

私の α -フェトプロテイン小史(6)

香川医科大学 名誉教授 西岡 幹夫



肝部分切除マウスのリンパ球応答

1970年頃になると、免疫学的アプローチから、正常体細胞は悪性化（腫瘍化）すると新しい抗原を獲得することが判明した。われわれも DAB 肝癌移植ラットの肝癌特異抗原を解析し、この腫瘍には特異的な腫瘍抗原を認めたことはすでに述べた¹⁾。また、多産ラットのリンパ球は胎児細胞のみならず、腫瘍細胞にも細胞障害性を示す。つまり、このリンパ球は胎児抗原に感作されており、また、その抗原はある腫瘍抗原と共通抗原性を持つ (Baldwin R.W. et al.)。当時は、人の一部の癌において、AFP や CEA などの胎児抗原が発見されて、胎児抗原と腫瘍抗原との関連、また、胎児血清による免疫抑制にも²⁾ 注目され始めた時代でもあった。

肝細胞は安定な細胞であるが、肝組織の 2/3 を切除すると、残った肝組織は広範な細胞分裂を開始し、増殖肝細胞は成熟し、僅か 2~3 週間後には元の肝重量の 80~90% まで回復する。同時に、肝部分切除後から AFP は血中に急速に増加し始め、肝再生が終了する頃には消失する。なお、急速に再生する過程の肝細胞には AFP のみならず、fetal enzyme も検出される。われわれは肝部分切除された肝再生マウスにおけるリンパ球の免疫応答に興味を持った。

Higgins らの方法を用いて、BALB/c マウスの肝実質細胞の 65~75% を切除し、1 週間後から、経時的にマウスを実験に供した。標的細胞を培養し、さらに、リンパ球様細胞 (LNC、主として脾細胞) を加え、培養し、標的細胞の障害性を Hellström の microcytotoxicity tests (MCT)³⁾ を用いて解析した。肝部分切除マウス LNC は同系のメチルコラントレ

ン誘発肉腫細胞 (No. 1315) ならびにモロニー肉腫ウイルス誘発 3T3 細胞に障害性を示し、これは対照とした同系の 3T3 細胞ならびにマウスの線維芽細胞には認められない。つまり、肝部分切除マウス LNC はこの腫瘍抗原に感作されており、また、化学発癌剤ならびにウイルス発癌した 2 種類の腫瘍細胞は共通抗原を持つという大切な所見である。さらに、多産 (3 回以上) BALB/c マウス LNC もまた、No. 1315 腫瘍細胞に対し細胞障害性を示す。したがって、多産マウス LNC は未分化細胞抗または胎児細胞に感作されており、その未分化細胞抗原と共通抗原性を持つ腫瘍細胞に対し細胞障害を示すものと思われる。

以上から、肝再生過程にある未分化細胞はその宿主の LNC を感作する抗原を持ち、その抗原は腫瘍細胞、胎児細胞や急速に分裂する正常細胞と共通抗原性を有することが示唆される。そして、肝部分切除時に観察される未分化抗原に対するリンパ球応答は、肝細胞修復、再生時におけるある種の immunosurveillance と考えた³⁾。

当時、リンパ球の分画が可能となったところで、われわれは肝部分切除後のマウス LNC について T、B 細胞の面から検討した。この LNC 懸濁液を抗免疫グロブリンカラムに通して B 細胞分画を除去しても LNC の細胞障害活性は変わらず、一方、この LNC を anti-theta と補体で処理すると、その細胞障害活性が消失したことから、T 細胞に活性があると判明した³⁾。Macrophages の interleukin-1 (IL-1)、tumor necrosis factor α (TNF- α)、interferon (IFN) など産生はまだ不明の時代で、activated macrophages (例えば toxoplasm 感染マウスの) は悪性化した細胞を nonspecific, nonphagocytic に

障害することが報告されていた (Hibbs j. et al.)。そこで、肝部分切除マウスの LNC 懸濁液を petri dishes に 1 時間培養し、混入していることが予想される macrophages を除去し、その LNC 懸濁液の細胞障害活性を調べた。しかし、その細胞活性は変わらず、本実験には activated macrophages は関与していないと考えた³⁾。

免疫応答と細胞増殖刺激

すでに述べたように⁴⁾、当教室に留学した理由の 1 つは、AFP の immunosuppression を調べることである。そこで、MCT を行う前に、AFP が高値を呈する肝部分切除後マウス血清を培養腫瘍細胞に添加し、さらに、肝部分切除マウス LNC を加えて培養し、細胞障害性について解析を行った。つまり、肝部分切除後マウスの血清の中に、この LNC 細胞活性を阻止する因子か否かを検討 (blocking Test) したところ、LNC 活性が有意に減少する。したがって、このマウス血清中には LNC の細胞障害性活性を阻止する因子 (blocking factors) が存在し、つまり、リンパ球反応を抑制していることが判明した。これらの結果から、AFP が LNC の細胞障害性活性を阻止するのではないかと推論し、興奮する。

そこで、多産マウスにみられる LNC の細胞障害性についても検討すると、肝部分切除後のマウス血清を加えると、この LNC 活性は減少した。ところが、これら血清中の blocking factor 活性は再生肝抽出液のみならず、No. 1315 肉腫細胞の抽出液を加えても減弱することが明らかとなる³⁾。したがって、これら blocking factors 活性には AFP の関与を否定するものではないが、未分化細胞抗原に対する抗体、または、その抗原抗体複合体が関与していることが推定された。いずれにせよ、さらなる詳細な研究が求められた。

一方、blocking Test の際、標的腫瘍細胞数の増加している例が観察された。したがって、blocking factors は腫瘍細胞の増殖刺激にも関与するものと思われる。当時、Prehn らは、腫瘍細胞に対する宿主の免疫応答が弱い場合、その免疫応答は腫瘍細胞の増殖を刺激するという “immunostimulation 説” を提唱していた。

以上から、肝部分切除後マウスにおける未分化抗原に対するリンパ球応答は肝細胞の修復過程におけるある種の免疫監視、一方では、未分化肝細胞の増殖刺激に関与すると考えられた。リンパ球のサイトカイン産生についてなどまだ、解明されていない時代の話である。

ワシントン大学での思い出

この大学の医学部では noon seminar と称するセミナーが大変活発で、正午過ぎ、どこかの教室がセミナーを開催している。ここでは、大学内のみならず、学外の優秀な教授が講演し、後でディスカッションする。彼方此方にセミナーの掲示が出され、誰でも参加できる。このようなことは当時の私の大学ではなかった。留学した当初は、興味本位で毎日このセミナーに出かけた。しかし、十分に理解できず、居眠りをするかもしれない。研究が佳境に入ると、セミナーに参加する時間が制限され、自分の研究と関連のあるものだけ選んで参加する。Hellström 夫婦はこのセミナーを積極的に企画し、世界中の研究者を招待していた。

一番印象に残っているのは Dr. George Klein (Professor of Tumor Biology, Karolinska Institutet Medical School, Stockholm) の講演で、スウェーデン人の英語は分かりやすく、理論整然とした講演であった。彼は Tumor Immunology の父といわれた人で、“Studies on the Epstein-Barr virus in relation to human malignancies” という演題だった。彼はかなり高齢と思えたが、議論も活発で多くの研究者を魅了した。Hellström 夫婦の恩師でもあり、講演終了後に私も研究室で歓談できた。私の研究も評価され、胎児蛋白に関する免疫応答の意義について議論できたことは嬉しい思い出である。また、chemical carcinogenesis に対して免疫学的アプローチをしている Dr. Baldwin R.W. (Professor of Cance Research Campaign Laboratories, University of Nottingham England) が講演した際にも、やはり Hellström 研究室で、日頃の問題点について彼と話すことができた。英語による議論は苦手であったが、相手との研究目的が共通していると、お互いにボルテージが上がったのを覚えている。

R E M I N I S C E N C E S



University of Washingtonにて、ここで生まれた娘と一緒に、1992年

日本人研究者の講演は稀である。Dr. Takashi Sugimura (Director of National Cancer Research Institute, Tokyo and Professor of Molecular Oncology Tokyo University) の講演が1975年7月末、Hellström研究室、ワシントン大学、Fred Hutchinson Cancer Research Centerの共催で開催されたが、私の帰国直前のことで参加できなかった。タイトルは“Mutagens and carcinogens”であった。

—つづく—

文献

- 1) 西岡幹夫. 私の α -フェトプロテイン小史 (5), 日本癌病態治療研究会誌 (W' Waves), 15, 55-57, 2009.
- 2) 西岡幹夫. 私の α -フェトプロテイン小史 (3), 日本癌病態治療研究会誌 (W' Waves), 13, 27-30, 2007.
- 3) Hellström, I., Hellström, K.E. and Nishioka M. : Reactivity to tumor-associated antigens detected in mice undergoing liver regeneration, Nature 235 744-746, 1975.
- 4) 西岡幹夫. 私の α -フェトプロテイン小史 (4), 日本癌病態治療研究会誌 (W' Waves), 14, 39-41, 2008.