

抗腫瘍多糖と癌に対する宿主の抵抗

—新しい癌免疫化学療法への道—

前田幸子*石村和子*千原呉郎*

選択毒性の理論に基づき癌細胞を直接攻撃せんとする細胞毒制癌剤開発の試みはすでに限界にきたとあってよく、新制癌物質の開拓には発想の転換が必要である。筆者らは癌に対して宿主が抵抗している事実に着目し、シイタケからの抗腫瘍多糖レンチナンをはじめ多くの抗癌物質を見いだした。レンチナンの抗癌活性は S-180 に対しきわめて強く、最適投与量、マウスの株による抗癌性の差異など興味ある特徴をもつ。その抗腫瘍性には胸腺が関与し、一般的免疫反応を正常な動物では増強しないが、担癌状態で低下した免疫能を回復せしめ、現在知られている最強の T-ヘルパー細胞の活性化物質、胸腺依存体液性免疫反応増強物質である。その他局所細胞性反応活性化、抗補体作用、ヒスタミン、セロトニン感受性増強、血清蛋白成分の特異的増量、その他多くの注目すべき性質をもつ。現在一般的にアジュバントとよばれている BCG, *C. parvum*, *Lps* など免疫増強物質はその性格においてきわめて多様であり、生体の免疫系の複雑な協同体制の中で特異的に作用していることがあきらかとなってきた。治療過程を含め一連の病変である人癌における多様な癌細胞-宿主相関において、これら物質をいかに適用させるかを考慮し、さらに特に外科手術後の少数癌細胞に対して宿主側からの攻撃を増強する新しい物質、または方法を開拓することが今後の制癌への道への突破口を拓く重要な方向の一つであろう。

I. はじめに

過去三十有余年、世界各国の研究者多数の努力にもかかわらずまだ決定的な癌化学療法剤は出現していない。人癌治療における化学療法の役割は現在のところ僅少である。これは感染症化学療法における選択毒性という理念の成功をそのまま癌化学療法剤開発に適用しようとしたところに若干の錯覚があったためのように思われる。

現在臨床に用いられている“制癌剤”は 5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドなど核酸の代謝回転、蛋白合成などを阻害する代謝拮抗物質とエンドキサンなど細胞分裂を阻害する細胞毒アルキル化剤との二群に大別できる。マイトマイシン、ダウノマイシンなどの低分子抗生物質もその例外ではない。これらの“制癌剤”はいずれも癌に対する宿主の抵抗に重要な役割を演じていると考えられるリンパ細胞、骨髄細胞など増殖のさかんな細胞を癌細胞よりはるかによく破壊してしまうからである。病理解剖の結果、癌死ではなく化学療法剤死と判

定される例も少なくなく新しい制癌剤開拓には発想の転換が必要である。

一方では癌に対して宿主が抵抗していることを示す幾つかの確実な証拠がある。癌は転移し宿主の制御を受けずに勝手に増殖してゆくことがこの病気の悪性であるゆえんであるが、実際に転移する癌細胞の数は血流中またはリンパ組織中に存在する癌細胞数に比して微量でありその大部分は宿主自身によって処理されてしまうのである。まれに見られる癌の自然治癒、長期間癌が増殖しないまま抑制されている現象、老化と癌化率の相関、自家癌に対してさえも宿主は細胞性免疫反応によってこれを攻撃するという実験的証明^{1,2)} など宿主が癌に対して抵抗していることを示す例は多い。

このような癌に対する生体固有の防御機構、抵抗機構をあきらかにし、これを増強する物質または方法を開拓することは新しい制癌への道の突破口を拓く最も重要な方向の一つであり、これを無視して癌の薬物療法の展開はありえない。以下筆者らの研究室で見いだされた結果を中心とし、この領域の研究の現状、将来について概括してみよう。

* Yukiko Y. Maeda, Kazuko Ishimura, Goro Chihara, 国立がんセンター研究所 化学療法部 (〒104 東京都中央区築地 5-1-1)

Antitumour polysaccharides and host defence against cancer : A new way for cancer immuno-chemotherapy

表 1. 日本, 中国における癌に対する民間伝承薬

和 名	学 名	科	抗腫瘍性
(I) 多糖体を含むもの			
コフキサノコシカゲ	<i>Gonaderma applanatum</i> (Pers.) Pat.	Polyporaceae	+
メシマコブ	<i>Phellinus linteus</i> (Berk. et Curt)	Polyporaceae	+
カワラタケ	<i>Coriolus versicolor</i> (Fr.) Quèl.	Polyporaceae	+
アラゲカワラタケ	<i>Coriolus hirsutus</i> (Fr.) Quèl.	Polyporaceae	+
クマザサ	<i>Sasa albomarginata</i> Makino	Gramineae	+
ヨクイニン	<i>Coix lacryma-jobi</i> L. var <i>ma-yuen</i> Stapf (Coicis Aemen)	Gramineae	
ヒシノミ	<i>Trapa japonica</i> Flerov	Oenotheraceae	
ジュンサイ	<i>Brasenia schreberi</i> J, F. Gmel (Purple Wen-dock)	Nymphaeaceae	+
バショウ	<i>Musa basjoo</i> Sieb et Zucc	Musaceae	
イチジク	<i>Ficus carica</i> L.	Moraceae	+
タンポポ	<i>Taraxacum platycarpum</i> Dahlst	Compositae	
オオバコ	<i>Plantago asiatica</i> L.	Plantaginaceae	
ツルナ	<i>Tetragonia tetragonoides</i> Kuntze	Aizoaceae	
イワタバコ	<i>Conandron ramondioides</i> Sieb. et Zucc	Geseneriaceae	
アロエ	<i>Aloe arborescens</i> Mill var. <i>natalensis</i> Berg	Liliaceae	
コンブ	<i>Laminaria japonica</i> Areschoug	Laminariaceae	
ナタマメ	<i>Conavalia gladiata</i> D.C. (Sword bean)	Leguminosae	
ヘソノオ	Umbilicus cord		
(II) タンニンまたはポリフェノールを含むもの			
カシ	<i>Terminalia chebula</i> Rets (Myrobalan)	Combretaceae	
アカメガシワ	<i>Mallotus japonicus</i> Muller	Euphorbiaceae	
フジコブ	<i>Wisteria floribunda</i> D.C. (gall)	Leguminosae	
ゴバイシ	<i>Rhus japonica</i> L. (gall)	Anacardiaceae	
ハゼノキ	<i>Rhus succenanea</i> L.	Anacardiaceae	
リンドウ	<i>Gentiana scabra</i> Bunge var. <i>orientalis</i> Hara	Gentianaceae	
センブリ	<i>Swertia japonica</i> Makino	Gentianaceae	
タラノキ	<i>Aralia elata</i> Seaman	Araliaceae	
メナモミ	<i>Siegesbeckia pubescens</i> Makino	Compositae	
コンズランゴ	<i>Marsdenia cundurango</i> Reichb	Asclepiadaceae	
(III) リグナンを含むもの:			
ゴボウ	<i>Arctium lappa</i> L.	Compositae	+
ハッカクレン	<i>Podophyllum peltatum</i> L.	Berberidaceae	+
(IV) アルカロイドを含むもの:			
ミヤマトビラ	<i>Sophora subprostrata</i> Chun et Chen	Leguminosae	
クサノオ	<i>Chelidonium majus</i> L. var. <i>asiaticum</i> Ohwi	Papaveraceae	
ヤクモソウ	<i>Leonurus sibiricus</i> L.	Labiatae	+
マンダラゲ	<i>Datura totula</i> L.	Solanaceae	
カラスウリ	<i>Trichosanthes cucumeroides</i> Maxim.	Cucurbitaceae	
ツチアケビ	<i>Galeola septentrionalis</i> Reichenbach	Orchidaceae	
イヌホウズキ	<i>Solanum nigrum</i> L.	Solanaceae	
ゴマノハグサ	<i>Scrophularia buergeriana</i> Miq.	Scrophulariaceae	
(V) 色素, テルペンその他を含むもの:			
アイ	<i>Polygonum tinctorium</i> Lour	Polygonaceae	
ムラサキ	<i>Lithospermum officinale</i> L. var. <i>erythrorhizon</i> Maxim.	Boraginaceae	
ツユクサ	<i>Commelina communis</i> L.	Commelinaceae	
ホウセンカ	<i>Impatiens balsamica</i> L.	Balsaminaceae	
トウキ	<i>Angelica acutiloba</i> Kitagawa	Umbelliferaceae	
ノダケ	<i>Angelica decursiva</i> Franch et Sav.	Umbelliferaceae	
カワラニンジン	<i>Artemisia opiacea</i> Hanse	Compositae	
クロモジ	<i>Lindera umbellata</i> Thunb	Lauraceae	
ナギナタコウジュ	<i>Eisholtzia eiliata</i> Hylander	Labiatae	
キンギンカ	<i>Lonicera japonica</i> Thunb	Caprifoliaceae	
ハクトウオウ	<i>Pulsatilla chinensis</i> Regel	Ranunculaceae	

II. 抗腫瘍多糖の化学

1. 癌に対する民間薬

古くから胃癌, 食道癌などは膈疝または膈の病と呼ばれ, 利隔湯(名古屋玄醫), アカメガシワの芽が効果ありなどと記載されている文献があるが, 癌は多くの古文書の中ではさまざまな名でよばれ, それに対するさまざまな草根木皮の名があげられている。また真偽のほどを問わず日本各地では癌に効果ありと伝承されている多くの植物がある。筆者らはまずこれらの民間薬, 漢方薬数百種のリストを作り, その多くは筆者らの抗癌試験法では無効であったが, その一部を参考までに表 1 に提示しておく。古くから伝わる東洋の医学では病源を直接攻撃するよりも, 病気を生体のホメオスタシスの乱れと考え, それを復元することを根本理念としているが, それにはそれなりの新しい薬理の方法が用意されねばならぬと思うからである。この表に示された植物が, 1) 多糖体, 2) タンニンまたはポリフェノール, 3) リグナン, 4) インドール系アルカロイド, 5) その他色素, テルペノイドなどを多く含む植物に大別できることは将来何らかのヒントになるかもしれない。抗原抗体反応を容易にするタンニン酸処理などの免疫学的手法があることや, リグナン系からはポドフィロトキシン, インドール系からはビンクリスチンなど制癌作用のある物質が見いだされ

表 2. 担子菌類熱水抽出エキスのサルコーマ-180 に対する抗腫瘍性

Basidiomycetes	(和 名)	腫瘍の完全退縮	平均腫瘍重量 (g)	腫瘍阻止率 (%)
<i>Ganoderma applanatum</i> (Pers.) Pat.	コフキササルノコシカケ	5/10	2.4	64.9
対 照 群		0/10	6.9	
<i>Coriolus versicolor</i> (Fr.) Quél.	カワラタケ	4/8	1.5	77.5
対 照 群		0/7	6.4	
<i>Coriolus hirsutus</i> (Fr.) Quél.	アラゲカワラタケ	2/10	4.0	65.0
対 照 群		0/9	11.5	
<i>Trametes gibbosa</i> Fr.	オオチリメンタケ	1/10	5.0	49.2
対 照 群		0/10	9.8	
<i>Lenzites betulina</i> Fr.	カイガラタケ	0/8	10.6	23.9
対 照 群		0/8	13.9	
<i>Daedaleopsis tricolor</i> (Fr.) Bond. et Sing.	チャカイガラタケ	4/7	4.1	70.2
対 照 群		0/8	13.9	
<i>Fomitopsis cytisina</i> (Berk.) Bond. et Sing.	ベッコウタケ	3/10	5.2	44.2
対 照 群		0/10	9.4	
<i>Leucofomes ulmarius</i> (Sow. ex Fr.) Pouz.	オオシロタケ	0/7	3.3	44.8
対 照 群		0/5	5.9	
<i>Hirschioporus fuscoviolaceus</i> (Fr.) Donk	ウスバシハイタケ	1/10	5.4	45.5
対 照 群		0/10	9.8	
<i>Phellinus linteus</i> (Berk. et Curt) Aoshima	メシマコブ	7/8	0.2	96.7
対 照 群		0/8	6.8	
<i>Lentinus edodes</i> (Berk.) Sing.	シイタケ	6/10	2.2	80.7
対 照 群		0/10	11.4	
<i>Flammulina velutipes</i> (Curt. ex Fr.) Sing.	エノキタケ	3/10	2.1	81.1
対 照 群		0/10	11.4	
<i>Pleurotus ostreatus</i> (Jacq. ex Fr.) Quél.	ヒラタケ	5/10	2.3	75.3
対 照 群		0/10	9.4	
<i>Pleurotus spodoleucus</i> (Fr.) Quél.	カンタケ	0/8	2.3	72.3
対 照 群		0/9	8.3	
<i>Pholiota nameko</i> (T. Ito) S. Ito et Imai	ナメコ	3/10	1.4	86.5
対 照 群		0/10	10.4	
<i>Tricholoma matsutake</i> (S. Ito et Imai) Sing.	マツタケ	5/9	0.76	91.8
対 照 群		0/9	9.3	
<i>Auricularia auricula-judae</i> (Bull. ex Fr.) Quél.	キクラゲ	0/9	4.9	42.6
対 照 群		0/9	8.3	

ているからである。

2. 担子菌類熱水抽出エキスの抗腫瘍性

日本や中国では古くからサルノコシカケ科に属する担子菌類が癌に効果ありとする根強い伝承があるが、筆者らはこれら担子菌類多数を再検討した結果コフキササルノコシカケ、メシマコブ、カワラタケなどの担子菌類³⁾、シイタケ、エノキタケなどの食用菌類⁴⁾の熱水抽出エキスがスイスマウス皮下に移植されたサルコーマ-180の成長を強く抑制することを見いだした(表2)。この表でよい阻止率を示している担子菌類に有効成分が多く含まれているわけではない。この種の抗腫瘍物質には後述するように最適投与量があるからである。担子菌類由来の抗腫瘍多糖としては他にチゾフィラン⁵⁾(スクレログルカン)、PS-K⁶⁾などがある。

3. シイタケの抗腫瘍多糖レンチナン

筆者らは生シイタケ *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. 子実体熱水抽出エキスから図1の方法、すなわちアルコール分画沈殿、セチルトリメチルアンモニウム (CTA-OH) 分画沈殿、酢酸分画溶出、DEAE-セルロース分画

など種々の方法を組合わせてレンチナン、LC-11、LC-12、LC-13、EC-11、EC-14、6種の多糖体を分離した^{7,8)}。このうちレンチナンおよびLC-11はマウス皮下に移植したサルコーマ-180に対して強い抗腫瘍性を示すが他の多糖にはこのような生物活性はない。レンチナンは分子量約百万 $\beta(1\rightarrow3)$ を主鎖とし、 $\beta(1-6)$ 、 $\beta(1-3)$ の分枝を有するグルカンである⁹⁾。これらの化学構造と抗腫瘍性は表3に示した。

4. 茯苓の抗腫瘍多糖パヒマラン、CM-パヒマラン

$\beta-1,3$ -グルカンの代表的な物質としては漢薬茯苓(担子菌 *Poria cocos* (Schw. Ex Fr.) Wolf の菌核体)の主成分パヒマン、海藻の多糖ラミナランなどがあるが、これらはいずれも抗腫瘍性がまったくない。筆者らはパヒマン中に若干の $\beta-1,6$ 分枝が存在することを認め、Smith 分解類似の方法によってこの分枝を切断したところ、抗腫瘍性のある多糖パヒマラン¹⁰⁾、および水溶性抗腫瘍多糖 CM-パヒマラン¹¹⁾を得た。天然生理活性高分子化合物を追及するとき微量の夾雑物が実は本当の有効成分ではないかとの疑いがたえずつきまとうが抗腫瘍

生シイタケ子実体 200kg.

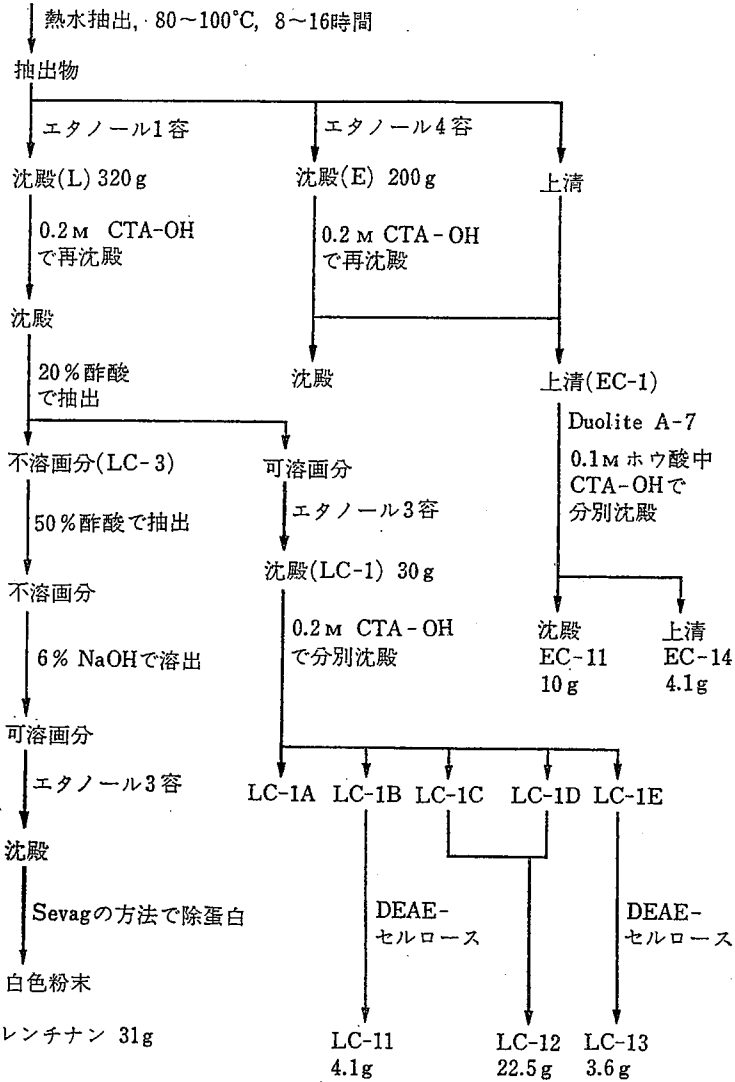


図 1. 生シイタケ子実体熱水抽出エキスより 6 種の多糖体, レンチナン, LC-11, LC-12, LC-13, EC-11, EC-14 の分離精製 CTA-OH, セチルトリメチルアンモニウムハイドロキシド

表 3. シイタケより 6 種の多糖体とサルコマ-180 (固型腫瘍) に対する抗腫瘍効果と化学構造

試料	投与量 (mg/kg × 10)	腫瘍阻止率 (%)	腫瘍の完全退縮	化学構造
レンチナン	25	73.0	2/9	β-1,6, β-1, 3-グルカン
	5	97.5	7/10	
	1	95.1	6/10	
	0.2	78.1	6/10	
LC-11	25	91.0	5/8	β-1,4, β-1, 6-グルカン
	5	93.6	6/10	
	1	55.1	1/9	
LC-12	25	-37.3	0/10	α-1,6-グルカン
	5	-17.6	0/10	
	1	0	0/10	
LC-13	25	6.4	0/10	β-1,6, β-1, 4-グルカン
	5	-19.1	0/10	
EC-11	50	-1.6	0/10	マンノフコガラクトサン
EC-14	50	42.1	0/10	グルカン

性のない多糖から化学的に幾つかの過程を経て人工的に抗腫瘍性のある多糖を導きえたことは、この夾雑物の可能性をきわめて少なくしたといえよう。

5. 抗腫瘍多糖における構造活性相関関係
レンチナンの化学構造は分子量約 100 万, β-1,6, および β-1,3-グルコピラノシド分枝を有する β-1,3-グルカンである⁹⁾。同じく若干の β-1,6 分枝をもつ β-1,3-グルカンであるパヒマン(漢薬茯苓の多糖)¹⁰⁾, ラミナラン(海藻多糖)などはレンチナンのような抗腫瘍性は認められない。β-1,3 結合を主鎖とするグルカンでも抗腫瘍性をもつものもたないものがあり, β-1,6-グルカンでも GE-3 (プスチュラン: 地衣多糖) のように示すものと示さないものがある。さらに抗腫瘍性のないパヒマンを 8M-尿素と 70°C, 4 時間以上熱して得られた U-パヒマン¹³⁾ がレンチナン同様強い抗腫瘍性を示すようになることから, 多糖抗腫瘍性における構造-活性相関関係には多糖の高次構造, ミセル構造などが重要な要素となっていることが考えられる。このことは先に述べた多糖活性の最適投与量の存在¹³⁾, 抗腫瘍性をもつ多糖が血清蛋白の α-ヘリックス 構造を乱すこと¹⁴⁾, 血清蛋白成分のいくつかを特異的かつ一時的に増量せしむる事実¹⁵⁾ その抗補体作用¹⁶⁾ などは, 生体中に多糖と直接結合する何ものかが存在していることを示唆するものであろう。

表 4. 各種多糖の一次構造と S-180 に対する抗腫瘍効果

ポリサッカリド	一次構造	S-180 に対する抗腫瘍活性			文献
		投与量 (mg/kg × days)	腫瘍阻止率 (%)	腫瘍の完全退縮	
レンチナン	β-(1,6)(1,3)-グルカン ^{a)}	1×10	100	10/10	8)
パヒマン	β-(1,6)(1,3)-グルカン	5×10	0	0/8	10)
U-パヒマン	β-(1,6)(1,3)-グルカン	5×10	91.4	5/10	13)
ヒドロキシエチルパヒマン	β-(1,6)(1,3)-グルカン	5×10	100	9/10	14)
スクレログルカン debranched	β-(1,6)(1,3)-グルカン	3×10	89.3	6/10	5)
	β-(1,3)-グルカン	2×5	90.0	3/5	— ^{b)}
レンチナン					
ラミナラン	β-(1,3)-グルカン	25×10	1.5	0/10	— ^{b)}
パヒマラン	β-(1,3)-グルカン	5×10	88.0	2/6	10)
プスチュラン (GE-3) ^{c)}	β-(1,6)-グルカン	200×10	99.1	8/10	12)
LC-12 ^{d)}	α-(1,6)-グルカン	5×10	-17.6	0/10	8)
デキストラン	α-(1,6)-グルカン	10×10	-21.2	0/10	15)
CM-セルロース ^{e)}	β-(1,4)-グルカン	10×10	4.5	0/10	15)
AR ¹⁾	β-(1,2)-グルカン	5×10	0	0/7	— ^{b)}
EC-11 ^{d)}	マンノフコガラクトサン	50×10	-1.6	0/10	8)

a) アンダーラインは主構造, b) 筆者らの未発表データ, c) 地衣多糖, d) シイタケからの多糖, e) CM-セルロース: カルボキシメチルセルロース, f) *Agrobacterium radiogenes*: 植物癌原因菌からの多糖

表 5. マウスサルコーマ-180 に対するレンチナンの抗腫瘍活性

マウス	投与量 (mg/kg × days)	レンチナン投与の時期 ^{a)}	体重変化 (g)	平均腫瘍重量 (g)	腫瘍阻止率 (%)	腫瘍完全退縮
マウスの種々の系統における抗腫瘍効果						
ICR-JCL	2×10	+ 1~+11	+4.3	0.0	100	9/10
	1×10	+ 1~+11	+4.5	0	100	10/10
	対照群		+7.7	11.6		0/10
C3H/He	10×10	+ 1~+11	+0.4	3.5	34.7	0/9
	1×10	+ 1~+11	+0.3	3.4	36.8	0/9
	対照群		+0.4	5.3		0/9
SWM/Ms	1×10	+ 1~+11	+4.8	0	100	7/7
	対照群		+1.7	9.5		0/10
レンチナンの最適投与量						
SWM/Ms	5×10	+ 1~+11	+5.0	6.2	44.0	0/9
	0.5×10	+ 1~+11	+1.9	0.6	94.7	8/10
	0.1×10	+ 1~+11	+4.6	8.9	19.1	0/9
	対照群		+4.5	11.0		0/10
レンチナンの前投与						
ICR-JCL	1×10	-11~- 1	+7.6	3.5	74.6	3/9
	2× 5	- 5~- 1	+6.3	2.4	82.6	5/9
	対照群		+6.5	13.9		0/9
種々の時期におけるレンチナンの1回投与						
ICR-JCL	20× 1	+ 1	+5.2	3.6	64.0	4/10
	10× 1	+ 1	+4.7	4.8	51.5	3/10
	5× 1	+ 1	+5.4	7.3	27.5	1/10
	対照群		+4.7	10.0		0/10
SWM/Ms	10× 1	+ 3	+2.3	3.7	69.9	0/5
	10× 1	+ 5	+2.1	1.5	87.8	2/5
	対照群		+0.5	12.3		0/4

a) サルコーマ-180 細胞を0日に移植

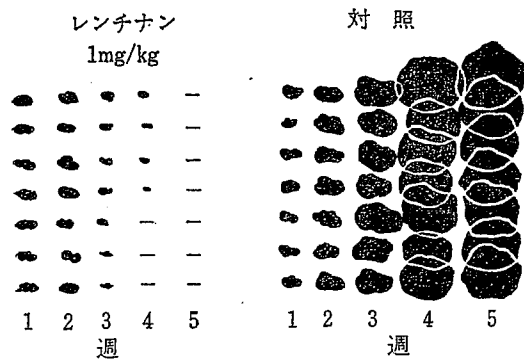


図 2. レンチナン投与によるマウスサルコーマ-180 の完全退縮

III. 抗腫瘍多糖の生物学

1. レンチナンなど多糖体の Sarcoma-180 移植癌に対する抗腫瘍効果¹³⁾

レンチナンのサルコーマ-180 に対する抗腫瘍活性については詳細に研究された。レンチナンの抗腫瘍性の特長は宿主仲介性であること、スイスまたは ICR マウス皮下に移植されたサルコーマ-180 固型腫瘍に対して微量でほとんど完全に消滅せしむること、特異な最適投与量、マウスの系統による抗腫瘍性の強弱など興味ある点

が多い。

表 5 にはレンチナンのマウス-サルコーマ-180 に対する抗腫瘍性を示した。レンチナンは ICR またはスイスマウス皮下に移植したサルコーマ-180 に対しては強い効果をもち 0.5~2 mg/kg の微量の 10 日間連続腹腔内投与で 5 週間後腫瘍を完全に消滅せしむるばかりでなく、10 日以前からの前投与、または 1 回投与においても有効である¹³⁾。レンチナンの抗腫瘍性はザイモザンと比較してはるかに強い²⁰⁾。

図 2 にはレンチナン投与によって腫瘍が消滅してゆくありさまを示した。サルコーマ-180 に対してこのような強力な効果を示す物質は他に類例がない。一方、レンチナンは CCM-腺癌 (adenocarcinoma) その他、若干の腫瘍には有効であるが、多くの腫瘍、特に同系癌、自家癌には効果なく¹⁸⁾その抗癌スペクトルはそれほど広くない。

2. 多糖抗腫瘍効果の特徴

A. 最適投与量

レンチナンその他多糖体の抗腫瘍効果には特異な最適投与量がある。表 5 に示したように SWM/Ms マウスにおいて 0.5~2 mg/kg×10 の投与が最も強力であるが 5 mg/kg の投与ではかえって効果が弱くなり 80 mg/kg の大量の投与ではまったく無効となってしまふ。これは他の「抗癌剤」のように毒性とのバランスから算出される最適投与量ではなく、このような現象は生体中に抗腫瘍多糖投与により誘起され、かつこれに対して親和性のある何ものかが存在していることを示唆するものであろう。

B. マウスの系統による抗腫瘍効果の差異¹⁹⁾

もう一つの特徴はサルコーマ-180 に対するレンチナンの抗腫瘍効果はマウスの系統によって著しい差異があることである。ICR、スイスマウスなどに移植されたサ

表 6. レンチナン, CM-パヒマラン含有培地でのサルコーマ-180 細胞の24時間後の生存率

試料	投与量 (mg/5 ml 培地)	ペトリ皿数	腫瘍細胞の平均生存率
レンチナン	0.1	3	96.0
レンチナン	0.5	3	97.5
対照群		3	98.0
レンチナン	1	3	94.5
レンチナン	5	3	95.3
対照群		3	96.4
CM-パヒマラン ^{a)}	0.5	3	97.8
CM-パヒマラン	2.5	3	98.1
対照群		3	98.0
CM-パヒマラン	5	3	92.0
CM-パヒマラン	25	3	91.7
対照群		3	96.4

a) CM-パヒマラン: カルボキシメチルパヒマラン

表 7. 新生時胸腺摘除マウスにおけるレンチナン, CM-パヒマラン, およびザイモザンのサルコーマ-180に対する抗腫瘍効果

マウス	試料	投与量 (mg/kg × days)	腫瘍の 平均重 量 (g)	腫瘍阻 止率 (%)	腫瘍の 完全退 縮
正常マウス	レンチナン	1×10	0.1	99.2	9/10
正常マウス	対 照 群		10.3		0/10
TX マウス ^{a)}	レンチナン	1×10	7.3	6.6	0/5
TX マウス	対 照 群		7.8		0/5
正常マウス	CM-パヒマラン ^{b)}	25×10	0.1	99.0	9/10
正常マウス	対 照 群		9.1		0/7
TX マウス	CM-パヒマラン	25×10	8.7	6.6	0/5
TX マウス	対 照 群		9.3		0/6
正常マウス	ザイモザン	5×10	1.8	83.9	5/10
正常マウス	対 照 群		10.9		0/10
TX マウス	ザイモザン	5×10	10.7	-4.0	0/4
TX マウス	対 照 群		10.2		0/5

a) TX マウス: 新生児胸腺摘除 SWM/Ms マウス

b) CM-パヒマラン: カルボキシメチルパヒマラン

ルコーマ-180 に対してレンチナンなど抗腫瘍多糖はきわめて強い抗腫瘍性を示すが C3H/f, C3H/He などの系に移植されたサルコーマ-180 に対してはまったく無効であるかまたは弱い¹⁹⁾。Tarnowski ら²⁰⁾はサルコーマ-180 は組織適合性抗原 H-2^d と密接な関係があり, このような抗原をもつ動物においては抗腫瘍多糖は無効であるとしているが, H-2^d マウスでもレンチナンが有効な場合もある。多糖抗腫瘍性におけるマウスの株差は組織適合性抗原ばかりでなく, 動物の免疫反応感受性の差をより重要な要因の一つとして考慮すべきであろう。たとえば同じ H-2^d をもつ系統においてもヘルパー-T細胞活性化による体液性抗体産生能は C57BL/10 は BALB/C など他の系統のマウスに比して著しく低く異なっているからである²¹⁾。

C. 宿主仲介性抗腫瘍効果

レンチナンなど抗腫瘍多糖は癌細胞に対して直接毒性を示さず, その抗腫瘍性は宿主仲介性のものである。種々の濃度のレンチナンまたは CM-パヒマランなどを加えた培地で培養したサルコーマ-180 細胞の 24 時間後の生存率はほとんど 100% で, 対照群のそれとほとんど差はない (表 6)。またこれらの多糖はサルコーマ-180 腹水癌に対しても無効である^{13, 23)}。

3. 免疫増強物質としての抗腫瘍多糖体の特徴

レンチナンなど抗腫瘍多糖体は, BCG, *Corynebacteria*, エンドトキシン, リポポリサッカライド, デキストラン硫酸などこれまでに知られている種々の免疫増強物質の作用機構とは異なった興味ある特徴をもつ。

A. 胸腺または胸腺由来リンパ細胞 (T-細胞) の関与^{13, 22~24)}

レンチナンなどの抗腫瘍性は生後 2 日以内に胸腺を摘

表 8. 喰細胞能, 脾臓重量におよぼすレンチナン, CM-パヒマランの影響 (carbon clearance 法による)

試料	投与量 (mg/kg × days)	マウス の 数	平均 脾臓重量 (%体重)	平均喰食能 (K)
レンチナン	1×10	8	0.53%	0.0243±0.0019
レンチナン	10×1	10	0.78%	0.0289±0.0065
CM-パヒマラン	25×10	5	0.56%	0.0258±0.0052
対 照 群		4	0.55%	0.0213±0.0019

除したマウスにおいては完全に消失し, また抗リンパ血清の投与によって著しく減弱せしめられる (表 7)。このことはレンチナンなどが直接 T-細胞を活性化していることの証拠にはならないが, レンチナンによる腫瘍の完全消滅には何らかの形で胸腺の機能または T-細胞が関与していることは明白である。

B. 一般的免疫反応におよぼす無影響²⁴⁾

レンチナンなどによるサルコーマ-180 完全退縮に胸腺または T-細胞の関与が明白であるにもかかわらず, これら多糖は種々の一般的免疫反応を促進しない。これはむしろ他の免疫増強物質と異なる興味ある特徴である。

a. 末梢白血球数²⁴⁾

レンチナンを 1 mg/kg×10 回または 10 mg/kg×1 回腹腔内投与した後 1, 2, 4 または 7 日後眼底動脈叢より採血した末梢白血球数を測定するといずれの時期においても 7,000~9,000 細胞/mm³ であってコントロール群とほとんど差がない。百日咳ワクチン, デキストラン硫酸, ヘパリンなどにみられる脾臓からリンパ球を一時的に流出せしむる作用はレンチナンなど抗腫瘍多糖には見られない。

b. 喰細胞能活性化の欠除²⁴⁾

フランスの Halpern らはメムニコフ以来の喰細胞説を復活して, carbon clearance 法を創案してその能力を測定する方法を確立し, いわゆる RES (細胞内皮系) 説を提唱した。この方法から彼ら自身によって見いだされた抗腫瘍物質が BCG²⁵⁾, コリネバクテリア²⁶⁾ などである。レンチナンなど抗腫瘍多糖にはこのような喰細胞増強作用は認められない²⁴⁾。1 mg/kg×10 日 または 10 mg/kg×1 回の投与でレンチナンを ICR マウス腹腔内にあたえた 24 時間後, Biozzi らの方法²⁷⁾ でマウスの carbon clearance activity が調べられた (表 8)。抗腫瘍多糖投与群における喰細胞能 (K) の値はコントロールマウスにおけるものと変わりがない。脾臓重量の体重に比しての % についても同様である。この意味でレンチナンはいわゆる RES-stimulant とはいいがたい。

c. ヒツジ赤血球に対する抗体産生²⁴⁾

Jerne らによって記述されたブランクテクニックを用いて, ヒツジ赤血球に対するマウス脾臓中の抗体産生細胞の数におよぼす抗腫瘍多糖の効果が検討された。1 mg/kg×10 日のレンチナンなど抗腫瘍多糖を ICR マ

ウスの腹腔内に投与しその最終日の翌日抗原として 4×10^6 個のヒツジ赤血球を尾静脈より注入し 4, および 8 日後にプラーク形成細胞の数を測定してもこの条件での結果はコントロール群に比較して有意の差はない。

d. 遅延型一過性過敏反応

正常なマウスを使って実験を行なった限り、特に抗腫瘍多糖が遅延型アレルギー反応を促進することはない。卵アルブミンを結核菌を含まない Freund アジュバントとともにエマルジョンとしてモルモットに接種すると約 1 週間後に一過性の遅延型アレルギー反応が起こって発赤が生ずることが知られ、これはまた胸腺由来細胞性免疫反応の一つと考えられている。モルモットの臍の裏に 3 μ g の卵アルブミンを接種、感作した後 1.7 mg/kg のレンチナンを腹腔内に投与し、7 日後再び卵アルブミン 30 μ g を皮内に接種し 24 時間後皮膚反応における発赤の大きさが測定されたが、抗腫瘍多糖を与えた群とコントロール群とを比較してまったく差異はない。皮膚移植拒絶反応においても同様である。

以上のように抗腫瘍多糖は正常の動物を使用して実験を行なうかぎり現在までに知られている数々の免疫増強物質と異なって細胞性、体液性を問わず一般的な免疫反応を通常の方法では促進しない。これはまたレンチナンが他の免疫増強物質と比して異なる興味ある特徴の一つであろう。

C. 抗腫瘍多糖による免疫増強

レンチナンなど抗腫瘍多糖は allogeneic tumour に対し強い宿主仲介性抗腫瘍作用を示すことと、その作用における胸腺または T-細胞の関与とからこれらの物質を免疫増強物質の一つとして考慮してよい。しかし一方においてこれまでに述べてきたように、これらの物質は体液性にしろ、細胞性にせよ、一般的な免疫反応をほとんど促進しないことから、これらを真の免疫増強物質として定義できるかどうか若干の疑問があった。しかし、最近筆者らおよび国内外の多くの研究者によってレンチナンなどの免疫増強作用、その他種々の生物活性の特徴が追求され多くの興味ある結果が得られた。その一つにレンチナンがヘルパー T-細胞の特異的 restorer または stimulant として現在世界で知られている最強最良の物質であることがある。

a. 抗腫瘍多糖によるヘルパー T-細胞 restoration または stimulation

一般に免疫反応には胸腺由来リンパ細胞 (T-細胞) が主役を演じる細胞性免疫反応 (ツベルクリン型遅延型アレルギー反応、移植拒絶反応など) と骨髄由来リンパ細胞 (B-細胞) が主役を演じ、血清中に抗体の出現する体液性免疫反応とがあるが、T-細胞の助け (help) をかきないと血中に抗体の産生できないような抗原 (T-de-

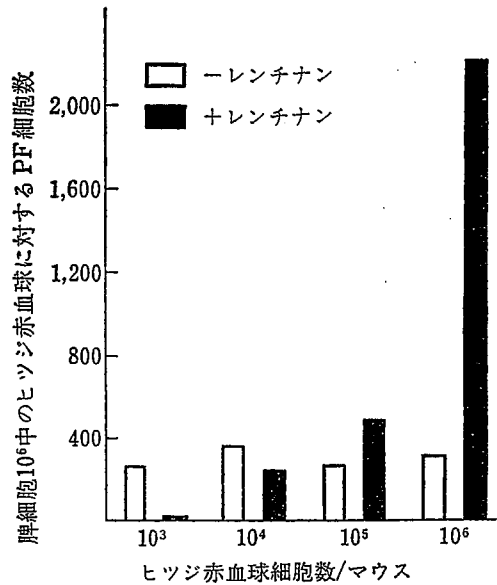


図 3. ヒツジ赤血球に対する SRBC 脾臓中の抗体産生細胞数のレンチナンによる増強、レンチナン 2 mg/kg 5 日連続投与後 5 日後に判定。抗原 (ヒツジ赤血球) の量により結果は異なる。(Dennert, G., Tucker, D.: *J. Natl Cancer Inst.*, 51, 1727 (1973) より)

表 9. 各種免疫増強物質作用機構の多様性

immunopotentiators	T-細胞			B-細胞	マクロファージ	抗腫瘍効果
	エフェクター	ヘルパー	サブレッサー			
レンチナン	-	+	-	-	+	+
<i>Corynebacterium parvum</i>	-	-	-	+	+	+
リポポリサッカライド	+	-	-	+	+	+
<i>Bordetella pertussis</i>	-	+	+	+	-	+
デキストラン硫酸	-	±	-	-	-	±
ポリ A : U	(+)	-	+	+
ポリ I : C	(+)	+	+	+
レンチナル	(+)	-	-	-
ベリリウム	(+)	-	-	-

pendent antigen) がある。レンチナンなど抗腫瘍多糖の最も特徴的な作用は、このような胸腺由来体液性反応の強い増強である。

阪大の北川ら^{28,29)} はサルコーマ-180 または Ehrlich 腹水ガンなど可移植性腫瘍を移植した担癌状態または、これらの癌性腹水を投与したマウスにおいて、haptencarrier を抗原として与えたとき抗 haptencarrier 記憶細胞 (B-細胞) と抗 carrier 記憶細胞 (T-細胞) の機能はいずれも低下し、特に免疫初期には担癌マウスより採取された T-細胞 (ヘルパー細胞) の活性は皆無に近く低下していることをあきらかにした。正常動物を用いた通常の方法では効果なく病的に低下した状態を正常に復するという効果は東洋医学の観点からも興味あることである。

アメリカ Salk 研究所の Dennert と Tucker³⁰⁾ はレンチナンがニワトリ赤血球を抗原としたとき多量の抗原

を与えたときにはそれに対する抗体の産生が著しく増加されることからこの物質を T-アジュバントと定義し、その後彼らはレンチナンがエフェクター T-細胞の活性をまったく促進しないことからエフェクター T-細胞とヘルパー T-細胞との異同性をあきらかにした(図3)。

またイギリスの国立医学研究所の Dresser と Philips³¹⁻³³⁾はレンチナンのヒツジ赤血球に対する CBA/J マウスにおける抗体産生増強作用を詳しく解析し、リポポリサッカライドなどと異なって胸腺存在下においてのみレンチナンは γ G2b を 94.7 倍, γ G1 を 7.6 倍, γ G2a を 34.8 倍増強せしむることをあきらかにした。彼は免疫増強物質を T-指向性アジュバント, B-指向性アジュバントとに分類しレンチナンが前者の現在最強の物質であることをあきらかにし、特に彼はこの作用が免疫反応連環における記憶の段階で作用していることを主張した。

b. 免疫増強作用の多様性

レンチナンがヘルパー T-細胞の活性を回復または増強せしむることは上記のとおりであるが、最近これまでアジュバントまたは免疫増強物質として漠然と一括されていわれていたものの性格が次第にあきらかとなってきた(表9)。

レンチナンは胸腺摘除マウスでは無効であるがコリネバクテリウム・パルヴァム (*C. parvum*) はこのような動物でも有効であり、その抗腫瘍性には胸腺または T-細胞は関与しておらず、むしろ T-細胞活性抑制作用がある。*C. parvum* は現在 via B-細胞マクロファージアクティベーターとされており^{34,35)}、これに対しエンドトキシン、リポポリサッカライドなどは B-細胞 stimulant mitogen であることもあきらかにされてきている³⁶⁾。

このように各種免疫増強物質はその性格において多様である。これらの多様性が癌-宿主相関関係のいかなる状態において有用であるか今後の重要な課題の一つであろう。

表 10. ICR マウスに移植されたサルコーマ-180 に対するレンチナンの抗腫瘍性に対する 400 R X 線照射の影響

移植後の X 線照射の時期(day)	処 理	マウス数	死亡数/全マウス	平均腫瘍重量 (g)	腫瘍阻止率 (%)
0	レンチナン ^{a)}	10	0/10	6.04	32.5
0	対 照 群	10	0/10	8.95	
2	レンチナン	10	0/10	5.01	29.1
2	対 照 群	10	0/10	7.07	
4	レンチナン	10	1/10	1.63	80.1
4	対 照 群	10	0/10	8.20	
7	レンチナン	10	0/10	0.12	98.2
7	対 照 群	9	0/9	6.76	
照射なし	レンチナン	10	0/10	0.66	92.9
照射なし	対 照 群	10	0/9	9.31	

a) 投与 : 1 mg/kg × 10 days, 腫瘍移植前に投与

表 11. 抗腫瘍多糖の抗補体活性

試 料	補体第3成分溶血活性の失活 (%)	皮 膚 反 応	抗腫瘍活性	
			投 与 (mg/kg × day)	腫 瘍 阻止率 (%)
レンチナン	96	卅	1 × 10	100
パヒマラン	68	卅	5 × 10	86
スクレログルカン	73	卅	3 × 10	89
デキストラン T-2000	6	±	効果なし	
GVB ^{b)}	0			

a) Okuda *et al.* (1972)

b) Gelatin-Veronal 緩衝液 (0.1%)

c. 抗腫瘍多糖のその他の免疫学的性質

レンチナンなど抗腫瘍多糖は免疫学的にはヘルパー T-細胞活性化以外に局所細胞性反応の活性化、腹腔細胞の細胞毒活性の増強、抗補体活性、血清中蛋白成分の特異的増量など種々の興味ある性質をもつ。

i) 抗腫瘍多糖による局所細胞性反応の促進^{37,38)}

中原らはスイスマウス皮下に移植されたサルコーマ-180 移植片周辺における局所細胞性反応について検討したところレンチナンを腹腔内に投与したところ腫瘍移植 1 週間後の早い時期に移植片周辺にリンパ系細胞、主としてプラズマ細胞とマクロファージの強い浸襲の認められることを観察した。この現象は抗腫瘍性をもたない多糖を与えたとき、またはレンチナンなどが有効でない自家癌に対しては認められない。彼らはこの現象を利用して自然発生乳癌の自家移植片をサルコーマ-180 とともに移植したとき、37 匹中 23 匹の高率でレンチナンがマウスの自然発生自家癌を消滅せしむることを見いだした。この結果からレンチナンが同種腫瘍移植後の早い時期にリンパ系細胞を仲介とした宿主の抵抗機構を促進しているようにみえる。

ii) 腹腔細胞の細胞毒活性の増強³⁹⁾

レンチナンなどの抗腫瘍性は腫瘍移植後の早い時期に宿主内に成立している。1 mg/kg のレンチナンを ICR マウスに 10 日間連続投与した。翌日、サルコーマ-180 を移植し移植 0, 2, 4, 7 日後に 400 R の X 線をマウスに照射すると、腫瘍移植 0, または 2 日後までの X 線照射によってレンチナンの抗腫瘍性は著しく減弱せしめられるが 4 日後以後での照射はレンチナンの抗腫瘍性にまったく影響を与えずに腫瘍はほとんど完全に消滅せしめられる(表 10)。これは腫瘍移植後の早い時期にレンチナンを与えられた宿主内には腫瘍を消滅せしむるに必要な変化が起こっていることを意味する。

その一つとして先述の局所細胞性反応の促進があるが筆者らは腫瘍を移植せずともレンチナン投与 7 日後頃に採取した腹腔細胞に腫瘍に対する細胞毒活性が見いだされることを認めた。レンチナン投与 7 日後に採取したマウス腹腔細胞とサルコーマ-180 とを 8:1 の割合で混

じて他の純系マウスの皮下に移植すると腫瘍の5週間後の成長は同量のサルコーマ-180細胞のみを移植したときと比し59.7%抑制される。14日, 20日, および30日後に採取した腹腔細胞を用いて同じ実験をしてもこのような現象はまったく認められない。

iii) 抗補体活性¹⁶⁾

抗腫瘍多糖は強い抗補体活性を示し構造が類似であっても抗腫瘍活性をもたない多糖にはこのような活性はほとんど認められない(表11)。レンチナンは補体C1の活性に関係なく *in vitro* で特に強く補体第3成分C3の溶血活性を96%阻害する。この現象はC3を分解してアナフィラトキシンC3aを *in vitro* で発生せしめたものと考えられ、レンチナンを与えられたモルモットの血清を皮下に投与すると30分後強い皮膚反応が認められる。

iv) 血清蛋白成分の特異的増量^{15,19)}

筆者らはこれまでレンチナンなどが特異な性格をもった興味ある免疫増強物質であることを記述してきたが、種々の免疫学的または生物学的反応が生体に引き起こされる以前の最初の段階においてまず抗腫瘍多糖が生体中のいかなる物質(分子)または細胞と関係し、いかにし

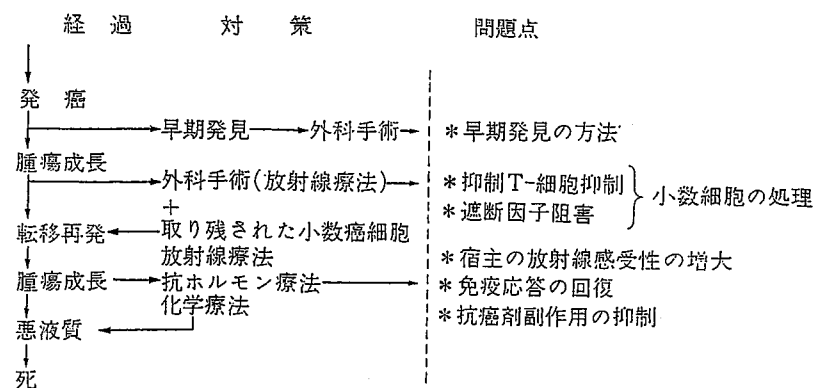


図5. ヒト癌治療の過程とその問題点

て次の反応に進んでゆくのかまったくあきらかでない。しかしながら多糖の抗腫瘍活性における最適投与量の存在、構造-活性相関における多糖の高次構造またはミセル構造の重要性など多糖投与後に多糖と直接関係する物質が生体内に存在していることを示唆する幾つかの事実がある。

この問題と関連して筆者らは抗腫瘍性のある多糖投与4~7日後をピークとして3種の血清蛋白成分LA, LB, LCの著しい増量が認められることを見いだした(図4)^{15,19)}。図4は4mg/kgのレンチナンを5日間投与した4日後にICRマウスから得られた血清を濃度勾配アクリルアミドゲルPAA 4/30によって分離した血清蛋白成分のパターンを示したものである。この方法によると血清蛋白成分は30以上に分離されるがその同定は現在のところまだ確立されていない。しかしこれまでに報告されている他の血清蛋白のポリアクリルアミドゲル電気泳動に関する報告と比較するとLAはβ-グロブリン, LBおよびLCはα-グロブリンの一つと考えられる。この蛋白はザイモザンを投与したときに出現するプロペルディン(properdin)や感染初期に出現するC-反応性蛋白などとあきらかに異なっている。

このような血清蛋白成分の増量は抗腫瘍性を示す多糖を投与したときに認められる現象であって、抗腫瘍性をもたない多糖を与えたときにはまったく認められない。またレンチナンが抗腫瘍性を示さない系統のマウスに与えたときにも認められない。一方、コリネバクテリアその他、作用機構の異なった免疫増強物質を与えたときにもこのような蛋白が血清中に出現する傾向がある。最近 Sloan-Kettering 癌研の Green, Old ら⁴⁰⁾は BCG を与え腫瘍移植後エンドトキシンを与えた動物から得られた血清にはα-グロブリンの増加が認められ、この血清には腫瘍に Schwarzman 反応様の腫瘍出血をひき起こし癌の生長を抑制する作用のあることからこれを TNF, 腫瘍ネクロシス因子と名づけた。これと筆者らの見いだした血清蛋白との異同は現在のところあきらかではないが、抗腫瘍多糖にはヒスタミン、セロトニン感受性増強

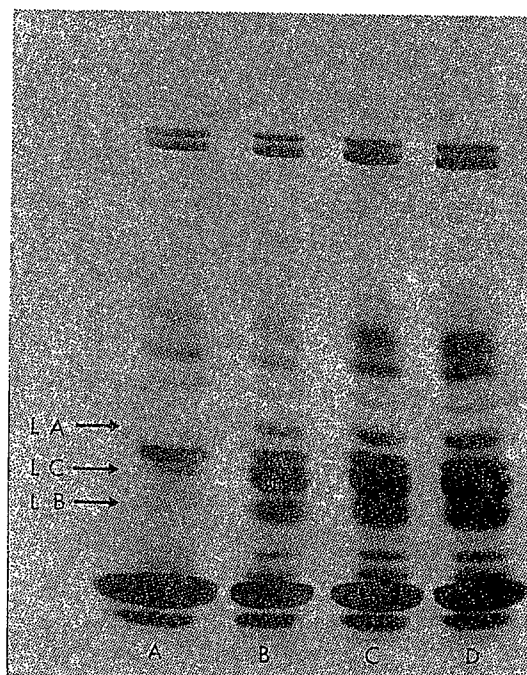


図4. レンチナン投与ICRマウスにおける3種の血清蛋白成分 LA, LB, LC の著しい増量
A: コントロール血清および
B: レンチナン投与4日後のマウスから得られた血清のアクリルアミドゲル電気泳動
C, D: はそれぞれレンチナンおよびザイモザンがB血清中の LA, LB, LC を吸収できないことを示す

作用⁴³⁾、抗補体活性、アナフィラトキシン産生などの作用のあることから何らかの関連性のあることも考えられる。

IV. 結 語

以上述べてきたように、これまで概括的にアジュバントまたは免疫増強物質といわれてきたものの性格はきわめて多様であり、抗腫瘍多糖特にレンチナンはヘルパーT-細胞増強または回復物質として現在世界で知られている最強最優秀の物質であり、その他多くの興味ある生理活性をもつ。

一方、癌は発癌(早期発見)→増殖(手術、放射線)→転移再発→増殖(化学療法)→悪液質→死の転帰という過程をたどる一連の病変である(図5)。この過程における癌-宿主相関関係はその癌の性格により、また治療過程を含めその時期により特徴的であり、また非常に多様である。ときに免疫監視機構、ときにエフェクターT-細胞、ときにヘルパーT-細胞あるいはB-細胞、マクロファージなどが主役を演じつつ、互いに協同しながら癌に対する宿主の抵抗機構を成立させていると考えてよい。前述のヘルパー-T-細胞が最も重要な役割を演じるのは、メラノーマなどの血清中に体液性抗体が出現する異物性の高い癌、また治療過程では局所X線照射その他によって異物化された癌などであろう。

最近 *Corynebacterium parvum*⁴²⁾ やカワラタケ多糖PS-K⁴¹⁾などがメチルコラントレンによる線維肉腫やヒトの子宮頸癌に対しより少量の局所放射線照射で多量と同様の効果をあげるとの報告があるが、これは異物化された癌に対してヘルパー-T-細胞またはマクロファージの活性増強が発動された結果とも解釈できよう。

今後の問題としてはレンチナンなどの生理活性物質としての特徴が人癌モデルの癌-宿主相関関係の多様さの中で、どこか有効に作用する場があるか否かを追求することとその特徴が発揮される場に癌細胞-宿主相関関係をひきずり出すことであらう。コリネバクテリア、BCGなど他の特徴をもつ免疫増強物質についても同様なことがいえる。また宿主の内分泌、神経系など反応の場についても重視すべきであらう⁴³⁾。

さらに重要なことは、癌-宿主相関関係において新しい攻撃点とそこに作用する強力な物質を見いだすことである。特に筆者らは外科医が最大の努力をはらってもとり残してしまつた数えるほどわずかの癌細胞に対する攻撃に一つの焦点をおくべきであらう(図5)。このような少数癌細胞はきわめて悪質で現在の制癌剤を用いた多剤併用療法でもほとんど延命に効果なしとする外科医も多く、転移して5年生存率を著しく低下させている。

このような癌細胞は癌に対する宿主の抵抗から特にエ

スケープする特徴をもち、その原因は血中の阻止因子、あるいはヘルパーとは逆のサプレッサーT-細胞によるなど多くの可能性が考えられている。そうであればこのような因子を除去する方法、あるいはサプレッサーT-細胞を抑制する方法などを見だし少数癌細胞を攻撃すれば多くの癌患者を救うる可能性があるように見える。

現在は従来の一般的な癌化学療法と免疫療法の併用などという単純な考えがまかり通る時期ではなく、生体固有の癌に対する抵抗機構とその増強を状況に応じて考える新しい“selective immuno chemotherapy”への道が追求さるべきであらう。

本稿を終るにあたり1976年1月21日逝去された恩師故中原和郎先生に深い尊敬と感謝の念を捧げる。本研究は終始先生の暖い御指導と御激励の下で進められたものである。

文 献

- 1) Foley, E. J. : *Cancer Res.*, 13, 835 (1953)
- 2) Prehn, R. T., Main, J. M. : *J. Natl. Cancer Inst.*, 18, 769 (1957)
- 3) Ikekawa, T., Nakanishi, M., Uehara, N., Chihara, G., Fukuoka, F. : *Gann*, 59, 155 (1968)
- 4) Ikekawa, T., Nakanishi, M., Maeda, Y. Y., Uehara, N., Fukuoka, F. : *Cancer Res.*, 29, 734 (1969)
- 5) Komatsu, N., Okubo, S., Kikumoto, S., Kimura, K., Saito, G., Sakai, S. : *Gann*, 60, 137 (1969)
- 6) Tsukagoshi, S. : *Host Defense against Cancer and Its Potentiation* (ed. Mizuno, D., Chihara, G., Fukuoka, F., Yamamoto, T., Yamamura, Y.), 365 Univ. of Tokyo Press, Tokyo (1975)
- 7) Chihara, G., Maeda, Y. Y., Hamuro, J., Sasaki, T., Fukuoka, F. : *Nature*, 222, 687 (1969)
- 8) Chihara, G., Hamuro, J., Maeda, Y. Y., Arai, Y., Fukuoka, F. : *Cancer Res.*, 30, 2776 (1970)
- 9) Sasaki, T., Takasuka, N. : *Carbohydrate Res.*, 47, 99 (1976)
- 10) Chihara, G., Hamuro, J., Maeda, Y. Y., Arai, Y., Fukuoka, F. : *Nature*, 225, 934 (1970)
- 11) Hamuro, J., Yamashita, Y., Ohsaka, Y., Maeda, Y. Y., Chihara, G. : *Nature*, 233, 486 (1971)
- 12) Shibata, S., Nishikawa, Y., Tanaka, Y., Fukuoka, F., Nakanishi, M. : *Z. Krebsforsch.*, 71, 102 (1968)
- 13) Maeda, Y. Y., Hamuro, J., Yamada, Y. O., Ishimura, K., Chihara, G. : *Immunopotential, Ciba Found. Symp.* 18. (ed. Medawar, P. B.), 259, Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland, Amsterdam, London, New York (1973)
- 14) Hamuro, J., Chihara, G. : *Nature*, 245, 40 (1973)
- 15) Maeda, Y. Y., Chihara, G., Ishimura, K. : *Nature*, 250, 252 (1974)
- 16) Okudo, T., Yoshioka, Y., Ikekawa, T., Chihara, G., Nishioka, K. : *Nature*, 238, 59 (1972)
- 17) Tarnowski, G. S. : *Host Defense against Cancer and Its Potentiation*, (ed. Mizuno, D., Chihara, G., Fukuoka, F., Yamamoto, T., Yamamura, Y.), 389, Univ. of Tokyo Press, Tokyo (1975)
- 18) Tokuzen, R., Nakahara, W. : *Arzneim. Forsch.*, 21, 269 (1972)
- 19) Maeda, Y. Y., Ishimura, K., Takasuka, N., Sasaki, T., Chihara, G. : *Host Defense against Cancer and Its Potentiation* (ed. Mizuno, D., Chihara, G., Fukuoka, F., Yamamoto, T., Yamamura, Y.), 191, Univ. of Tokyo Press, Tokyo (1975)
- 20) Tarnowski, G. S., Mountain, I. M., Stock, C. C. : *Cancer Res.*, 33, 1885 (1973)
- 21) Wernet, D., Lilly, Y. : *J. Exp. Med.*, 141, 573 (1975)
- 22) Maeda, Y. Y., Chihara, G. : *Nature*, 229, 634 (1971)
- 23) Maeda, Y. Y., Hamuro, J., Chihara, G. : *Int. J. Cancer*, 8, 41 (1971)

- 24) Maeda, Y. Y., Chihara, G. : *Int. J. Cancer*, 11, 153 (1973)
- 25) Halpern, B., Biozzi, G., Stiffel, C., Mouton, D. : *C. R. Seances Soc. Biol.*, 153, 919 (1959)
- 26) Halpern, B., Biozzi, G., Stiffel, C., Mouton, D. : *Nature*, 212, 853 (1966)
- 27) Biozzi, G., Benacerraf, B., Halpern, B. N. : *Brit. J. Exptl. Path.*, 34, 441 (1953)
- 28) Haba, S., Takatsu, K., Masaki, H., Kitagawa, M. : *Proc. Japan Cancer Assoc.*, 32, 249 (1973)
- 29) Kitagawa, M., Hamaoka, T., Haba, S., Takatsu, K., Masaki, H. : *Host Defense against Cancer and Its Potentiation* (ed. Mizuno, D., Chihara, G., Fukuoka, F., Yamamoto, T., Yamamura, Y.), 31, Univ. of Tokyo Press, Tokyo (1975)
- 30) Dennert, G., Tucker, D. : *J. Natl. Cancer Inst.*, 51, 1729 (1973)
- 31) Dresser, D. W., Phillips, J. M. : *Immunopotential, Ciba Found. Symp.*, 18 (ed. Medawar, P. B.), 3, Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland, Amsterdam, London, New York (1973)
- 32) Dresser, D. W., Phillips, J. M. : *Immunology*, 27, 895 (1974)
- 33) Phillips, J. M., Dresser, D. W. : *Host Defense against Cancer and Its Potentiation* (ed. Mizuno, D., Chihara, G., Fukuoka, F., Yamamoto, T., Yamamura, Y.), 13 Univ. of Tokyo Press, Tokyo (1975)
- 34) Castro, J. E. : *Europ. J. Cancer*, 10, 121 (1974)
- 35) Howard, J. G., Scott, M. T., Christie, C. H. : *Immunopotential: Ciba Found. Symp.*, 18 (ed. Medawar, P. B.), 101, Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland, Amsterdam, London, New York (1973)
- 36) Bullock, W. W., Andersson, J. : *Immunopotential: Ciba Found. Symp.*, 18 (ed. Medawar, P. B.), 173, Elsevier, Excerpta Medica, North-Holland, Amsterdam, London, New York (1973)
- 37) Tokuzen, R. : *Cancer Res.*, 31, 1590 (1971)
- 38) Tokuzen, R., Nakahara, W. : *Cancer Res.*, 33, 645 (1973)
- 39) Maeda, Y. Y., Chihara, G. : *Gann*, 64, 351 (1973)
- 40) Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, S., Green, S., Fiore, N., Williamson, B. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 3666 (1975)
- 41) Kasamatsu, T., Ohmi, K., Nozawa, S., Nakanishi, T., Matsumoto, Y., Tsunematsu, Y., Tanemura, K., Yamada, T., Seto, T. : *Igakuno ayumi*, 91, 516 (1974)
- 42) Milas, L., Hunter, N., Withers, R. : *Cancer Res.*, 35, 1274 (1975)
- 43) Ishimura, K., Maeda, Y. Y., Chihara, G. : *Corynebacterium Parvum: Application in Experimental and Clinical Oncology* (ed. Halpern, B.), 298, Plenum Press, New York, London (1975)

蛋白質核酸酵素 最近のバックナンバーから

バックナンバーは、東京神田の書泉グランデ、東京池袋の芳林堂にとりそろえてあります。また送料を含めて、共立出版営業部あて送金下されば直送いたします。

書泉グランデ：千代田区神田神保町、交通：都営地下鉄、バスとも神保町下車、三省堂寄り、電話：03-295-0015

芳林堂：豊島区西池袋 1-17-7、池袋駅西口、徒歩 1 分

電話：03-984-1101

共立出版：〒112 文京区小日向 4-6-19、電話 03-947-2511

特集 微生物の温度適応機構——耐熱機構の分子的基本を求めて——

きわめて高温の条件で生存する好熱性細菌の、適応機構はどのようなものか？ 膜の性質は？ 酵素は？ 蛋白は？ これらの性質を検討することを通じて、一般の生物の適応機構を知る手がかりが得られる。

今堀 和友・大島 泰郎 編，Vol. 20, No. 3 (3月号)，定価 480円 (送料 45円)

増刊 生体におけるエネルギー転換

従来別々に研究されていた“酸化のおよび光リン酸化”，“能動輸送”，“筋収縮”，“蛋白合成”などの反応メカニズムが，“リン酸化酵素の高エネルギー反応中間体”ということを考えることによって普遍的に説明しようという考え方をもとにしてまとめた。

堀尾武一，上代淑人，丸山工作，中尾真，殿村雄治 編
Vol. 20, No. 4 (3月号増刊)，定価1,700円 (送料 61円)

増刊 動物における酵素タンパクの代謝回転

酵素・蛋白質の分解・合成が正しく行なわれ動的平衡を保つことは生命の維持に必須のことである。本書は、諸々の動物器官での酵素が、どのようなメカニズムでその量的平衡を保っているかを解説した。

勝沼信彦，沼正作 編，Vol. 20, No. 8 (6月号増刊)，
定価 780円 (送料 41円)

特集 免疫学的手法による内分泌学研究

免疫の成立，抗体産生，抗原の構造，抗原-抗体反応などの免疫学の基礎から始まり，形態学的研究への応用，ホルモン測定への応用，生理，生化学的内分泌研究への応用などの項目を含む。近年急速に進歩した，免疫学による内分泌学へのアプローチをさぐる。

若林克己 編，その1：Vol. 20, No. 9 (7月号)，定価 480円 (送料 45円)，その2：Vol. 20, No. 11 (9月号)，定価 530円 (送料 45円)

別冊 植物酵素蛋白質研究法

研究を行なう上で、材料を選ぶことは実際には非常に重要なことである。特に植物をあつかう場合は、材料に特殊性があるため、実験全体の成功に直接結びついている。本書は、まずそこをふまえて、植物の酵素・蛋白質の研究の最先端を71項にわたって紹介した。

森田雄平，新勝光，浅田浩二，井田正二 編
定価 3,500円 (送料 200円)

特集 インターフェロン

——その応用への問題点をさぐる——

インターフェロン発見から 20 年を経た今日，抗ガン剤，抗ウイルス剤としての応用への期待は再び大きくふくらんできた。本号は臨床への応用の現状はどのようなものか，実用化にはどのような問題点があるか，物質としてどの程度わかっているのか，などを解説した。

小林茂保 編，Vol. 21, No. 4 (4月号)，特価 580円 (送料 45円)