

学術映画

癌免疫のしくみ

癌患者は癌のほしいままな増殖を拒絶することなく、遂には癌に斃されてしまう。
しかし、生体は何らの抵抗も示さないものだろうか。

リーストマン・カラー 全3巻 1977年制作

橋本嘉幸

監修 菊地浩吉

太田和雄

協力 青木忠夫

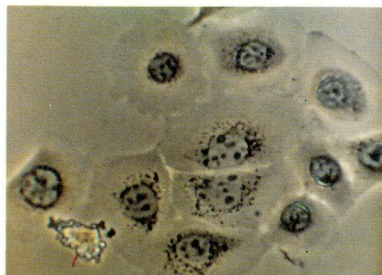
川村明義

■この映画のねらい

癌免疫の研究は新しい時代に突入した。癌免疫はもはや、実験室におけるアカデミックな研究の域を脱し、臨床的な癌免疫療法へと発展している。しかし、癌免疫分野では未知の部分も少なくない。癌免疫療法を行うに当っては、やはり、その理論的根拠が大切であることはいうまでもない。

一体、癌細胞には実際に正常細胞と異った抗原、いわゆる癌特異抗原が存在するのだろうか、それはどのような方法で捉えられるのだろうか、また癌細胞は宿主のいかなる免疫機構で、またどのような成分で破壊されるのだろうか、このような疑問に対する答えを実際に目で見られる形で引き出そうとしたのが本映画のねらいである。癌免疫学、癌免疫療法の発展への一助となれば幸である。(監修者)

企画 中外製薬株式会社 製作 株式会社桜映画社



■ 内容紹介

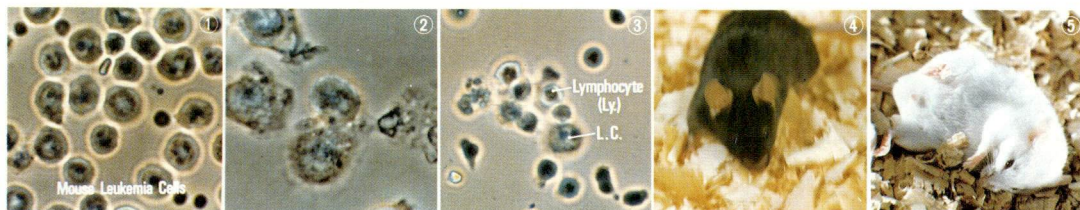
癌細胞は正常な体の細胞と違って、生体の秩序を外れて増殖を続けて行く。

体に細菌などの異物が入る。すると生体は免疫反応によって入って来た細菌を殺す。それでは、その性質が正常細胞と明らかに異なる癌細胞に対して、生体は何らの抵抗の手段も持たないのだろうか。異物が癌の場合はどうなのだろう。

1. 白血病細胞を移植してみる

白い純系マウス(A系)に発生した白血病細胞 RADA-1 (①)を、別の黒い純系マウス(C57BL)の腹腔に移植する。他人の癌細胞を植えられたのと同じである。腹腔ではまずマクロファージが、一週間後はリンパ球も、癌細胞を攻撃している(②、③)。黒いマウスは移植前

と変りなく元気である(④)。次に、同系の白マウスに移植してみる。一卵性双生児間の移植と同じである。白いマウスは次々に死んで行く(⑤)。同系移植では、抗原がほとんど等しいために白血病細胞は拒否されなかったのである。



2. 癌特異抗原を検出する

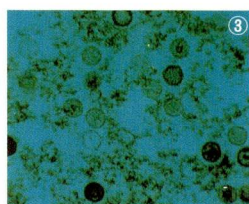
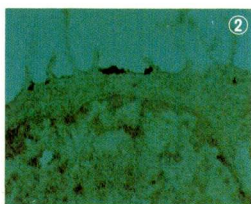
自己の細胞に由来する癌細胞は、その個体と同じ正常抗原をもっているが、癌に固有の抗原は存在しないものだろうか。

癌をその由来と同系の動物に植え、ある程度生長したら壊死させる。これを何度か繰返す。癌特異抗原があれば、それに対応する抗体がやがて作られるはずである。

そのような抗体を使えば、癌特異抗原が検出できる(①、②)。ウイルス性の癌は一般に、担癌生体の血清中に抗体が存在しているので、この抗体によって癌特異抗原がとらえられる。ヒトの上咽頭癌にもその例がある。細胞内に多数のEBウイルスが見られ(③)、癌特異抗原の検出に蛍光抗体法が使える。



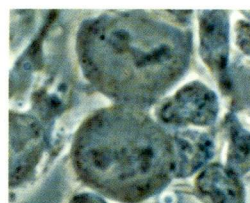
▲ヒト上咽頭癌細胞



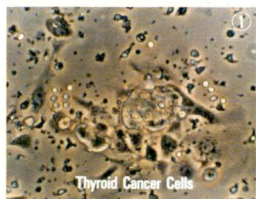
- ①間接蛍光抗体法。細胞の辺縁が緑色に光っている
- ②免疫電顕法。黒いperoxidase標識抗体が細胞表面に癌特異抗原の存在を示唆する
- ③細胞内のEBウイルス

3. 癌の異物性は他の方法でも証明される

ヒトのリンパ球を分離し、他人のリンパ球と混合培養すると、数倍に大型化し、盛んに分裂する。いわゆるリンパ球の幼若化現象である。これは、他人のリンパ球を異物として認識したことに他ならない。



▲リンパ球混合培養による幼若化現象

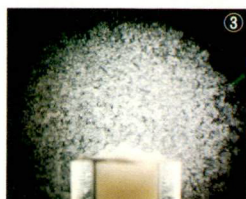


▲ヒトの癌細胞をその人自身のリンパ球と混合培養する。リンパ球は大型化しやがて分裂する。癌患者によっては、自己の癌細胞を異物として認識することがあるという一つの証拠である



それでは、他人のリンパ球の代りに自分の癌細胞と混合培養した場合はどうだろう。リンパ球は自己の癌細胞を異物と認識して、幼若化現象を示すだろうか。この映画では、まさにそれが起きることを見事にとらえている(①、②)。

免疫リンパ球が再び同じ抗原にさらされると、MIFと



▲ガラス毛细管にマクロファージとリンパ球をつめ、培養液中に置くとマクロファージは遊走する(③)。リンパ球が免疫されており、培養液中に対応抗原があれば、遊走は抑制される(④)



呼ばれる物質を放出して、マクロファージの遊走を抑制する(③、④)。引き込まれるような美しい画面である。この反応—マクロファージ遊走阻止試験—を利用して癌患者のリンパ球の免疫の程度とともに癌抗原の有無を調べることができる。

4. 同系の癌細胞も免疫系細胞によって破壊される

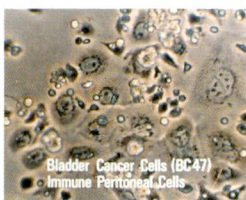
癌細胞の異物性を認識した免疫系の細胞はどのような作用を示すだろうか。



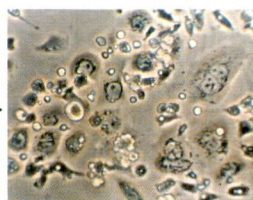
▲ラットの皮下に抗原性の高い同系の膀胱癌細胞を植えて、出来た腫瘍を一週間後こうして壊死させると、この癌に対する免疫が与えられる



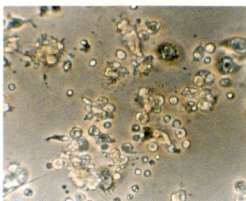
▲このような処置をしたラットにもう一度同じ癌細胞を移植しても、今度は癌細胞の増殖は抑制され、治ってしまう



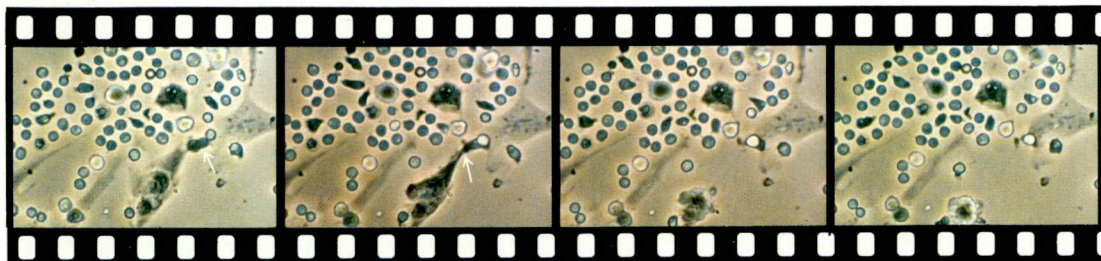
▲この動物の腹腔細胞を試験管内で癌細胞と混合培養してみる



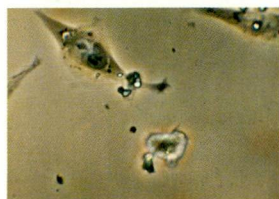
▲大きく拡がっているのが癌細胞。動き廻っているのが、リンパ球とマクロファージ



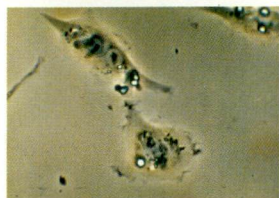
▲癌細胞は次第に破壊されて行く。ひとたび癌細胞の異物性を認識した免疫系細胞はその癌細胞を破壊する力を得るのである



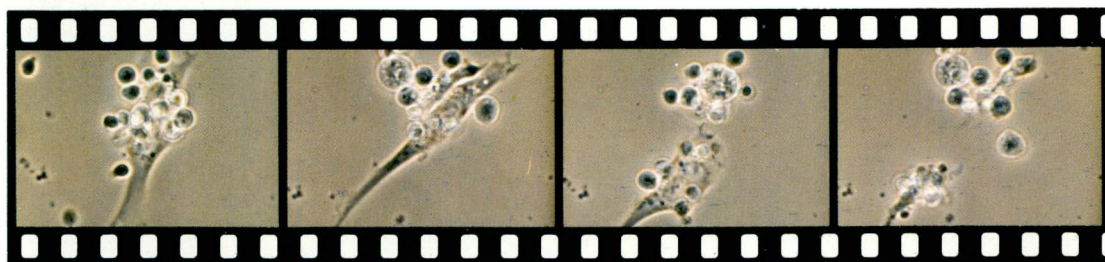
▲これはメチルコラントレンで作った癌細胞である。大きな細胞で盛んに増殖する。これに免疫した同系ラットのリンパ節から分離したリンパ球を加えてみる。小さな丸い細胞がリンパ球で活発に動いている。上方にあった一個の癌細胞が破壊されたあと、今度は中央の癌細胞にリンパ球（矢印）が接触した、とみる間に癌細胞は崩壊した



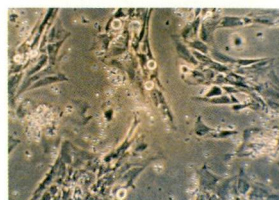
◀この癌細胞は、リンパ球が
接着したまま一旦分裂した
かに見えたが……………



◀結局分裂できずに終わった

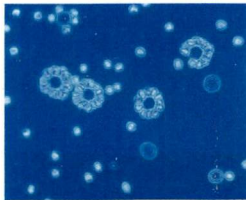


▲この癌細胞は、多くのリンパ球にとり囲まれながらもついに分裂した。しかし、まず一個が破壊され（中央左上方の球形化した細胞）、しばらくしてもう一個も破壊された（下方）

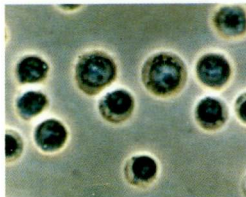


◀これに反し、癌細胞に対し
て免疫されていないリンパ
球を加えた場合には、癌細
胞は何ら障害を受けずに増
殖して行く

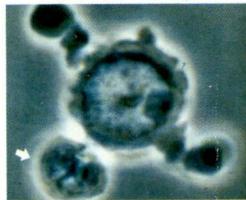
5. リンパ球の種類とそれぞれの働き



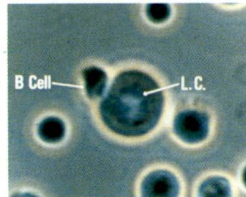
▲ヒトTリンパ球の羊赤血球によるロゼット形成



▲マウスTリンパ球は抗 θ 抗体と補体の作用で殺される

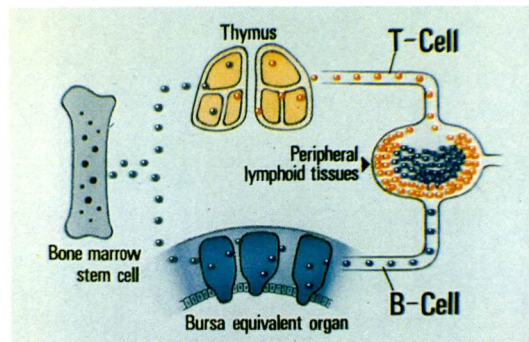


▲同種白血病細胞で免疫されたマウスの腹腔からTリンパ球だけを取りだす。混合培養するとTリンパ球（矢印）は中央の白血病細胞に附着して、これをこわす



▲一方、Bリンパ球は白血病細胞を直接にはこわさない

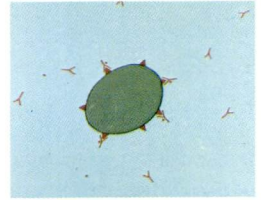
免疫反応の主役であるリンパ球にもいろいろあって、それぞれ役割を担っている。骨髄で作られる幹細胞は胸腺上皮細胞の影響を受けて分化し、細胞性免疫の主体であるT細胞となる。一方、骨髄から出て脾臓相当器管で分化するリンパ球はB細胞と呼ばれ、体液性抗体を産生する細胞となる。



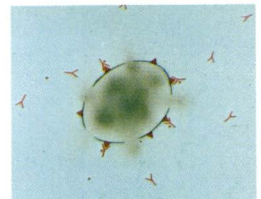
ヒトのT細胞に低温で羊などの赤血球を作用させるとT細胞の周囲に赤血球が附着してロゼットを形成する。これはヒトT細胞の見分けに使われる。また、マウスのT細胞は抗 θ （抗Thy-1）抗体で殺される。T細胞は標的細胞を直接破壊するが、B細胞にこのような作用はない。その代り、B細胞由来の抗体産生細胞からの体液性抗体は標的細胞と結合し、補体加わると標的細胞を破壊する。そのほか、少量の抗体がついた抗原細胞にK細胞が加わって破壊する場合もある。



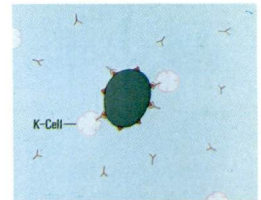
▲先天的に胸腺の発達が不完全なヌードマウスにはTリンパ球の働きがほとんどない。したがって、ヒトの癌でも拒絶できずに植わってしまう



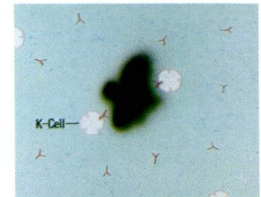
▲Bリンパ球は体液性抗体産生細胞となる



▲体液性抗体と補体の作用で抗原細胞は破壊される



▲抗体のついた抗原細胞にK細胞が働き、



▲抗原細胞を破壊する場合もある

6. リンパ球は癌組織に集る

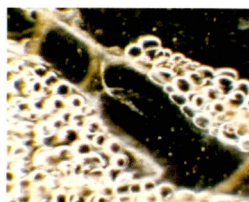
リンパ球は全身の末梢リンパ組織に集まり、リンパ管や血管を流れて、癌の存在する局所に運ばれる。すでに免疫されているリンパ球は、そこで癌細胞を攻撃するの

である。

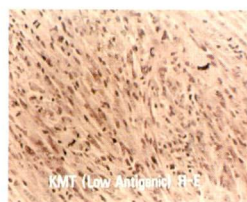
事実、リンパ球浸潤の多い癌患者では予後の良好な例が多いといわれている。



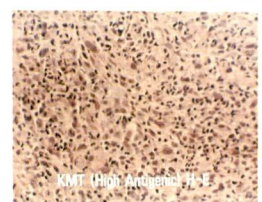
▲リンパ球は血管やリンパ管を流れ、癌局所に運ばれる



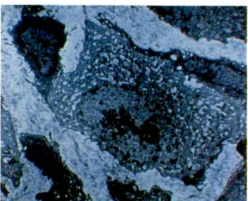
▲リンパ管内の動きを美しくとらえている



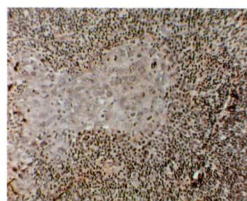
▲腫瘍死したラットの癌組織には、リンパ球の浸潤が少ない



▲癌に対し強い抵抗を示したラットの癌組織には、夥しいリンパ球浸潤が見られる



◀リンパ球浸潤の多い組織の電顕像、中央の癌細胞は既に変性を示している

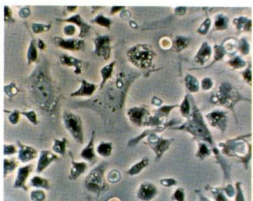


◀ヒト乳癌、無数のリンパ球が癌組織を包囲している

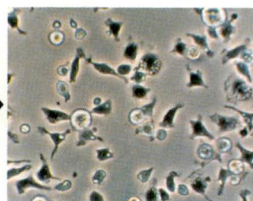
7. マクロファージも重要

これまでに、マクロファージの姿は映画の中に屢々現われるが、とくに説明は加えなかった。マクロファージは、細胞性免疫の中で重要な役割を果たす細胞として、ますます注目されてきている。マクロファージはTリンパ球から放出される因子や微量の体液性抗体によって活性

化されて、これも癌の破壊に大きな役割を演ずる。さらに、障害を受けて崩壊した癌細胞の残骸を食べつくし、癌細胞との戦いの跡を清掃することは、いかにも大食細胞と呼ばれるにふさわしいマクロファージの働きの一側面である。



▲メチルコラントレン肉腫に免疫腹腔細胞を加える。三つの大型の細胞が癌細胞で、その周囲に密着して活発に動いている小型の細胞がマクロファージ



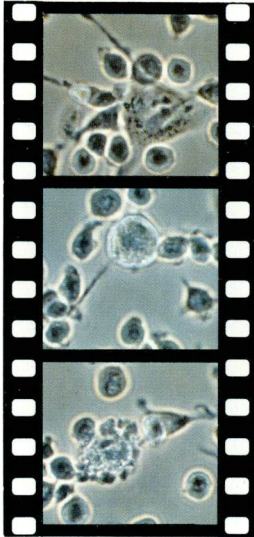
▲マクロファージも癌細胞の破壊に大きな役割を果たしている



▲四個のマクロファージを、上手から現われた小さなリンパ球(矢印)が戸別訪問している。何か情報を交換しているのであろうか



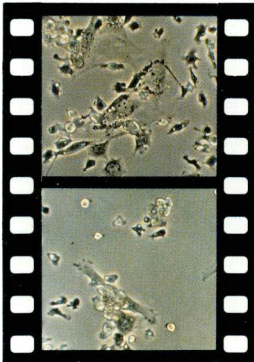
▲右上隅から斜めに拵がっている癌細胞の先端にマクロファージ(M)がとりついている。リンパ球(L)も癌細胞のまわりを盛んに動き廻る



◀マクロファージが附着すると癌細胞は次第に変性していく

◀やがて癌細胞は球形化した

◀球形化したまま約7時間後に爆発的に崩壊した



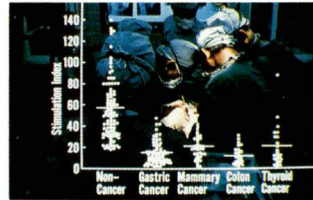
◀このように癌細胞は多数のマクロファージにとり囲まれて障害を受けていく

◀障害を受けて崩壊した癌細胞を、さらにマクロファージが食べつくし、戦いの跡を片付ける

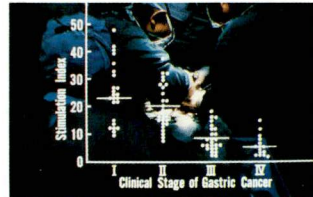
おそらく生体内では、リンパ球やマクロファージに血清抗体などが加わって複雑な協同作業を営み、癌細胞の拒絶に働いているのであろう。

しかし、人の場合には癌に対して特異的な免疫を誘発し、生体の癌に対する抵抗性を増大する方法は実験動物と違って簡単ではない。

しかも、癌患者の免疫能はひどく低下している。どうしてそのような免疫抑制が起るかについてはいろいろな仮説はあるが、まだよく判っていない。



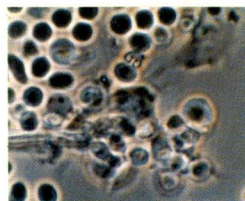
癌患者のリンパ球幼若化率は、非癌患者にくらべて著しく低い。



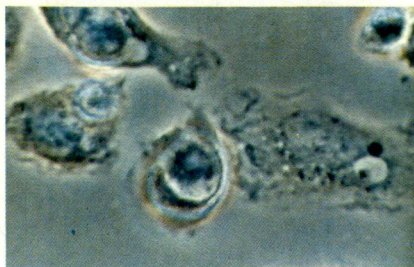
そして癌が進行するにつれて、この幼若化率はますます低下していく。

それに対して最近では、従来の研究の集積を基盤に、非特異的な方法で癌患者の免疫を賦活し、生体の防禦反応を最大限に発動させようとする癌の免疫療法が、多くの実績をあげてきている。

人の癌の征服への道はまだ遠いが、最近の癌免疫学の進歩は、その将来に明るい光を投げかけている……………。



◀リンパ球に破壊されつつある癌細胞



■あとかぎ

癌免疫とは聞き慣れない言葉であるが、この言葉の存在は決して不思議ではない。生体の免疫機構は癌の異物性、非自己性を認識しさえすれば、外部から細菌のような異物が侵入したときと同じように、これを排除しようとするからである。

この映画の中で、レンズは随所にミクロの世界を拡大して見せる。癌免疫に関与するいろいろな免疫系細胞の動きは、まことに生き生きとして美しい。そこでは、癌免疫の主役たるリンパ球やマクロファージが癌細胞に対して果敢な斗いを挑み、ついにこれを破壊する姿が、幾度となくとらえられる。眼前に展開するその光景には、息をこらさずにはいられない。静止した一枚の写真では決して味わえぬ、映画ならではの迫力といえる。我々はここで生命の力強さに対する認識を新たにするのである。

癌に立向う宿主の防禦機構のこのような実態が、癌征服への道を追求する医師や研究者に、多くの有益な示唆と勇気を与えることを期待している。

■協力施設

札幌医科大学 第一病理
東京生化学研究所
東京大学医科学研究所 免疫学研究部
愛知ガンセンター 第二内科・外科

■主な製作スタッフ

村山英治
永井弘道
浅野 勲

中外メディカル フィルムシリーズ

題 名	巻数	時間	規格 (mm)	摘 要
ミクロの世界 —結核菌を追って— 1958年制作	3	30分	16 カラー	1958年ヴェニス国際記録映画祭最優秀科学映画賞、国際科学映画協会第12回総会名誉褒賞、厚生省推薦、文部省特選。 映画による結核菌の生態を観察したきわめてユニークな作品。
ガン細胞 1959年制作	3	30分	16 カラー	1959年バドヴァ大学国際科学教育映画祭ブロンズ牛頭賞。 ガンの本態をときあかすことは、現代医学の課題である。この映画はガンの本態の追求にさきだち、ガン細胞の基礎的な観察を試みたものである。
生体内のガン細胞 1961年制作	2	19分	16 カラー	この映画では、ウサギ、ハムスターを生体培地として、生体内のガン細胞をつぶさに探求する。
追われるガン細胞 1961年制作	3	23分	16 カラー	1961年国際科学映画協会ラバット大会最高作品選抜名誉賞。 正常な細胞のガン化を捉え、制ガン剤による吉田肉腫・ヒラー細胞の破壊を観察した映画である。
腫瘍免疫 —癌の免疫療法をめざして— 1976年制作	3	27分	16 カラー	癌の治療に免疫療法を加味することは、理論ないし動物実験の段階から、臨床応用の段階にまで進んでいるといえることができる。この作品は、ミクロ撮影を多用して、神秘的な生命現象の動きを再現しつつ、腫瘍免疫学と免疫療法のこれまでの成果をまとめたものである。