

もう一つのがん治癒機転, 癌が「巖」になるとき  
—がん癍痕化への病理学的意味—

川崎医療福祉大学 医療技術学部 感覚矯正学科  
川崎医科大学 名誉教授

木本 哲夫

(平成6年9月5日受理)

Pathological Significance of Cicatrization as  
an Another Healing Process of Cancer by Macrophage Activity  
—The Time Will Come When a Cancer Will Become a Rock—

Tetsuo KIMOTO

*Department of Sensory Sciences,  
Faculty of Medical Professions,  
Kawasaki University of Medical Welfare  
Professor Emeritus, Kawasaki Medical School  
Kurashiki 701-01, Japan  
(Received on September 5, 1994)*

概 要

今日、癌の治療には化学療法を中心に免疫療法も直接的な殺癌効果を目的とした治療が主体となっているが、癌の治療機転としてもう一つの癍痕化の問題も重要であることを提唱してきた。この癌の癍痕化には長期使用可能で副作用のないマクロファージ活性剤がBRMとして重要な役割を演ずる。

病理学的観察には、ヌードマウスに人由来癌細胞を移植して人結核菌アラビノマンナン(SSM)と化学構造式の明らかな増感剤感光色素ルミンを用いた。結核菌アラビノマンナンはT-細胞、マクロファージ活性が知られ、後者はこの度著しいマクロファージ活性があることがわかったので前者による今日までの研究結果と比較した。両者の免疫を基盤とする癌の癍痕化の問題について病理学的意味を述べたい。

Abstract

It should be noted that SSM extracted from human-type tbc bacillus and cyanine photosensitizer lumin are potent macrophage activating agents. The antitumor activities of the two drugs as BRM were accelerating by collagenation in the stroma surrounding the tumors. This is especially important when a cicatrization is formed during the treatment of tumors.

現代免疫学は、マクロファージ(M $\phi$ )をはじめ淋巴球を主役とする学問として発展し、細胞

相互の働きによる一大協同作業の展開が分子生物学的に解明されている。特に、M $\phi$ のMHC（主要組織適合遺伝子複合体）IIとT-細胞との関係、これに連動したサイトカイン（インターロイキン群）によるB-細胞活性の始動など、細胞膜上の特異抗原の識別による分子レベルでの研究がかなり解明されるに至った。そして、これらの分子生物学の知識に基づいて免疫的に活性化されたリンパ球を癌の治療へ応用し、免疫的な仕組みが癌治療に応用できるかどうかについては今日なお検討が進められている。そして、この着眼点の主流はやはり化学療法の代用的な考え方が支配的で、癌細胞をアタックして殺す、殺癌効果を狙う Killing Cell やNK細胞に注目したり、移植時の拒絶反応に直接参加し移植片を脱落させるT-細胞の殺細胞能力に期待し癌細胞を標的とした実験につぎ。中でも、低下した癌患者の免疫能力を活性化させて癌増殖を抑えるT-細胞活性化剤（サルのコシカケ抽出多糖体）やLAK細胞の作製（癌患者自身の血液から採集したリンパ球へインターロイキンなどを作用させ培養、活性化したキラー細胞を患者にかえす）による癌治療への応用、また癌に放射線照射を加えた後に他人のリンパ球の少量を数回加えて体内での免疫体系に大革命を起こさせ、リンパ球による殺癌作用などが報告され、化学療法的な願いが強いように思われる。また、免疫の一つとして最も短時間に且つ激しい反応を起こす抗体の参加による既時型アレルギーをモデルに、癌に対する単クローン抗体の作製が試みられているが、癌細胞が抗原性を発揮して抗体を作ることは極めて難しいことが知られている。このことが癌免疫療法の難しさをも物語っている。癌細胞の中でも抗原性を有するものは、細胞膜をはじめミトコンドリア、マイクロゾーム等の膜構成蛋白や多糖体成分であろうと考えられるが、移植癌をモデルとした実験で、完全な無傷の細胞膜を有する生きた癌細胞と、癌細胞を軽く硫酸処理し細胞膜を処理した癌細胞で処理した後癌細胞を移植すると、後者の方に延命効果があり抗体価が上昇している。このことは、抗原性の極めて弱い癌細胞も細胞膜の分子構造を変化させることにより認識機構に変化が起こることを示唆している。また、マウスの神経芽細胞腫やLevisの肺癌、ヒトの小細胞癌（麦芽細胞癌）をヌードマウスに移植すると、この癌では癌に好んで出現するangiogenesisがみられないにもかかわらず、栄養血管の新生がなくても癌細胞はすさまじい勢いで増殖し、これら増殖した新生血管の内皮細胞を起源としたコラーゲン産生(collagen type IV)も貧弱で、これから述べるように癌巣での修復機転に必要なコラーゲン合成の素材に乏しく、マクロファージやT-細胞活性がみられてもコラーゲン産生は乏しく、癌細胞の著しい浸潤性増殖が病理組織所見からわかる。このことは免疫活性のみでなく、癌細胞の性状に依存した癌巣でのコラーゲン素材の多寡も、後述する重要な癌線維化の役割を演じている。

以上のように、癌を免疫により治療しようとする企画の基礎は、試験管内実験での観察に基づくもので直接的なリンパ球の殺癌効果をねらったものであるが、生体内に発生した癌巣では細胞相互の組織環境がつけられ、癌細胞とリンパ球という試験管内での直接的な細胞相互関係だけではなかなか成功しないのが現実である。

私は、かつて我が国で結核の病理学的研究が華やかなりし頃、m $\phi$ の重要性に気づいたことが

ある。当時はまだ、現在のように  $m\phi$  が免疫に関与している重要な細胞であるとは全く知られていなかった。モルモットの静脈内にリチオ・カルミン又は墨汁を注射して、あらかじめ  $m\phi$  をブロックした後結核菌感染を起こすと、動物は著明な滲出炎型の結核症を発症し病死するが、 $m\phi$  をブロックすることなくモルモットにあらかじめ微量の結核菌を前注射し、感作して  $m\phi$  を刺激しておくと、一定期間後、結核菌を感染させても結核病巣は増殖炎型をとり、リンパ球、 $m\phi$ 、線維芽細胞の増殖が起こり治癒することに気づいた。今日得た研究結果から、 $m\phi$  (インターロイキン I 産生) はコラーゲン増殖に極めて重要な役割をなし、結核病巣の癒痕治癒への促進が起こるものと考えられる。このように  $m\phi$  の意義について40年前の実験に思いいたるが、これから述べるように、一病理学者の立場からもう一つの癌の治癒機転としては、癌細胞を一つ残らず殺す以外に結核と類似した癌巣の癒痕化という治癒機があり各個人で相異はあるが、免疫を基盤とする生体防御機転を助成し癌共存の道を辿るのである。

このように癌癒痕化へ導く上で、確かに著明な増殖を行う癌細胞の出鼻をくじく意味で化学療法は重要である。反面、ここ数年の実験により自らの生体防御機転を守り活性化する意味からも、副作用のない長期にわたり使用可能な免疫活性剤により、ゆっくりではあるがもう一つの癌治癒の道のあることを報告してきた<sup>1)~7)</sup>。これは確かに癌と闘う患者と医師の長い道のりでもあり、精神的なホスピスキューアを伴うものでもある。しかし、今日多くの癌患者が生き生きとして痛みもなく癌と対処し、かつたたかい、天命をまっとうする癌患者をみると、QOLの最も重要な治療の一つと私は考えている。

さて、癌の免疫療法 cancer immunotherapy という言葉が一般化したのは、1973年に米国 NIH に腫瘍免疫療法に関する国際登録機関が設置され、我が国でも厚生省に免疫療法の研究班が作られた。しかし、前に述べたようにヒトの腫瘍に特異的な免疫を成立させることは極めて困難であり、他方人体には特異的ではないが多少とも癌細胞に対する選択性をもつ有効機構が存在していて、いわゆる免疫療法剤の多くはこの機構を活性化することが知られてきた。結核菌体成分などはその代表的なものと考えられる。またこれに伴い、細胞から産生されるサイトカイン群が単離精製され、癌治療に用いられるようになった。このサイトカインは一連の協同システムを敷く免疫細胞だけでなく、神経系や内分泌系をも調節していることが明らかとなり、抗原特異性を強調する免疫療法剤という用語よりも、更に広い意味をもつ biological response modifiers (BRM：生体応答調節剤) という用語のほうが適切と考えられるようになった。

米国では、1975年にインターフェロンの研究グループが国立がん研究所を中心に発足し、BRMの基礎と臨床の広範なプログラムが作られた。これによると、BRMの定義は「腫瘍細胞に対する宿主の生物学的応答を修飾することによって、治療効果を招来せしめる物質又は方法」の総称となり、特異免疫による癌治療は次第に生体防御機構をも考慮しなければならない状況になった。しかし今日、癌のBRMについて体内に発生した癌細胞を中心とした変化についての病理学的変化の追跡は殆どなされていない。

私は、遠く昔の  $m\phi$  ブロックによる結核発症の実験に思いを馳せると共に、また北大病理の故

武田勝男が、我が国では最初に結核の免疫から癌の免疫へと進まれたことは、結核と癌免疫にはすでに何か相通するもののあることを病理学的に予知されていたのではなかろうかと考える今日である。

mφやT一細胞を活性化するサイトカインや免疫活性物質を生体に投与して病理学的に観察した場合、多くの場合、試験管内で殺癌細胞のモデルとして考えられていたmφにより、癌細胞の貪食やT一細胞による癌細胞の傷害の現場は病理学的所見としてなかなか把え難いのが通常である。私もかつては、この素晴らしい試験管内の現象に期待して長い間研究を続けてきたが、生体内でこの現場はなかなか見つからなかった。たまたま丸山ワクチン研究のきっかけとなったのが子宮癌の肝転移における所見であった。繰り返しこの標本を見るに及び、リンパ球と共に肝内転移巣はコラーゲン増殖の間質によって包囲されていたが、その時はまだこの間質の重要性に気づいていなかった。幸い副作用もなく、永い間使用できる免疫活性剤、すなわちBRMとしてmφ、T一細胞活性が永く保たれ、兎角低下に傾く癌患者の免疫をせめて正常レベルに維持(ホメオスタシスの維持)すると、生体ではmφ、リンパ球の増殖後には線維芽細胞の増殖(線維化)が起こり硬変化し、癌巣の癍痕化が促進し、癌腫瘍は「巖」の如く膠化した。病理学的には難治潰瘍の治癒、創傷治癒機転、結核乾酪巣の線維化に類似した非特異的な変化がみられるのである。言葉を変えれば、免疫基盤の上に立って創傷治癒機転が促進されるのである。すなわち、BRMの病理像としては、癌部では癌の線維化と時の経過に伴って癍痕化が促進する。これが癌共存の病理学的意義と思う。

この癌癍痕化へのモデル実験として、私は二つの免疫活性剤に注目した。その一つは、人型結核菌体成分から抽出されたアラビノマンナン(丸山ワクチン:SSM)と、他方、合成され化学構造式の明らかなシアニン系ペンタチメン三核型の増感剤である感光色素ルミンのBRMとしての癌への応用である。この両者は何れもT一細胞活性と共にmφ活性作用があり、全く副作用のないことが知られているので、癌患者へ使用すると何ら副作用もないため長期投与が可能であり、両者共に癌巣は癍痕化へと進行し癌腫瘍は硬化し、長期にわたり何れも癌を「巖」のような硬い膠化へ導くことがわかった。ヒポクラテス時代より体表に出来た癌を先人はKrebsと呼んだが、これはギリシャ語の「かに」に語源を発したものであることはしばしば学生の講義で述べるが、最近、華岡青洲(1760~1830)がチョウセンアサガオから通仙散を作り、世界に先駆けて全身麻酔薬として使用し乳癌の切除に成功しているが、この手術の経緯について記録した「乳巖治験録」が残っている。癌を巖と書いているのにその当時の癌の姿に興味を覚える。このことは、当時癌をなすすべもなく放置して自然治癒化が多少とも進んだものが硬くなり、自然の生体防御機転が加わり癌の癍痕化が進行した肉眼所見を率直に描写したものではなかったろうかと想像している。

さて、私の最初に興味を惹いた人の結核菌(青山株)から抽出した多糖体は、故丸山千里(日本医大学長)がハンセン病患者に癌発生の少ないことに着目したのがきっかけである。今日未だ純粋培養に成功していない癩菌からの抽出は不可能で、癩菌の代わりに同じ抗酸菌の結核菌



写真1 HLC (ヒト肺癌, 腺癌)  $10^7$ 移植後90日, 無処置マウス, 表面のかさぶたは癌の自然壊死により僅かにみられるものもあるが殆どみられない。

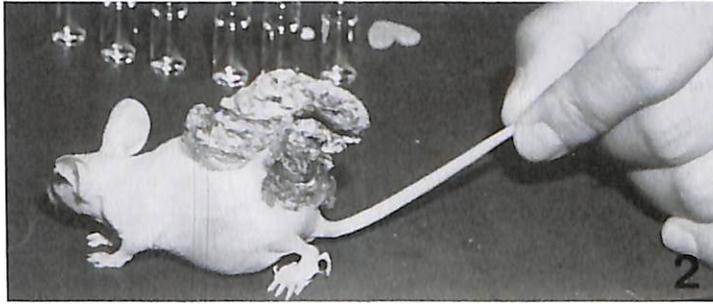


写真2 HLC  $10^7$ 移植後週3日 SSMA ( $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 0.5cc 皮下注射, 120日, 全腫瘍はかさぶたとなり「巖」のように硬くなる。



写真3 HLC  $10^7$ 移植後大きくなった腫瘍に3~4回エタノールミン0.1cc (約50ng) 注射のみ, その他はルミン飲料として与えた, 1匹のマウスは1日約1cc (ルミン17) 飲む, 巖化した癌は脱落した (川崎医療短大, 三戸恵一郎助教授の実験)。

から苦勞の末除蛋白に成功し、副作用を伴わないアラビノマンナンを主成分とする人の結核菌多糖体成分である。

はじめは皮膚結核、続いて肺結核、さらにハンセン病と順を追って研究を進め、最後にはからずも癌について全力をあげ、当時では癌と結核では接点も考えられず今日まで周知のような苦難の十字架の道を辿ってきたものである。

「丸山ワクチン」の名前の由来について述べると、命名者は我が国の皮膚科学会の権威、故土肥章司である。土肥は日本皮膚科学会創立の功勞者の一人であるが、名著に「皮膚及性病学」というのがあり私も学生時代座右の書としていたが、この第18版(昭和24年3月刊)の中で「丸山結核菌ワクチン」という固有名詞がはじめて使用された。これが先例となって次第に簡略化され、現在の「丸山ワクチン」に至ったのである。そして厚生省に製造承認の申請を行うにあたって、SSM (Specific Substance Maruyama) と名付けられ、以後専門的にはこの名称が用いられるようになった。丸山千里も私が僭越にも自ら「丸山ワクチン」と称しているものと誤解してもらっては困ると言っておられる。私も長い間の研究生活で他人の創意で命名されたものはともかく、自ら自己名を學術用語として記したものに後世に残った業績は少ないように思う。

1946年(昭和21年)5月、皮膚結核で22年間悩み続けてきた患者がワクチン注射25日目位より症状の皮膚病が消えはじめ、注射70日目位より皮膚組織は全く正常に回復した。わずかな癢痕を残すだけとなった。まもなくストレプトマイシン、ヒドラジッドのような強力な抗結核剤が出現したが皮膚結核の一つである顔面播種状粟粒性狼瘡に対しては無効であった。しかし、丸山ワクチンはこうした症例にも優れた効果を發揮し、東大、慶大をはじめ各大学より分与を懇望された。1951~1952年(昭和26, 27年)頃、ワクチンの改良は実を結び除蛋白に成功し、副作用はほとんどみられなくなったが、皮肉なことにその頃から結核の化学療法は全盛時代に入りワクチン療法などは一顧も与えられぬ情勢となったが、その時日本の結核病理学の第一人者である故岡治道(当時、東大、病理学)より、このワクチンが肺結核の空洞消失治癒に役立つこと、また自然治癒に近く化学療法の場合のようなあらゆる肺野や石灰化の所見が認められず最も自然治癒に近いことが見直されている。

ハンセン病と丸山ワクチンについては、結核のワクチンが徐々に効果をみせはじめ、このワクチンでハンセン病も治せるのではないかと考え、20年間国立多摩全生園に通うことになるが、本病の治療に関してはスルフォン系の化学療法剤プロミンが患者の斑紋結節に卓効を示すことがわかったが、ハンセン病の重要な症状である知覚麻痺、運動麻痺、発汗障害、脱毛などにはあまり効果がなかった。ところが、丸山ワクチンは神経に障害をきたした患者にかなりの効果を發揮していることがわかった。また、無汗症の患者がワクチン注射によって再び汗が出るようになった。また、「熱い」、「ぬるい」とかの感覚がよみがえってきた。こうして、丸山ワクチンは今も全国のハンセン病療養所で使用され、患者たちを日常の苦しみから救いだすのに役立っている。この痛みや丸山ワクチンに関する研究は、東京駿河台の佐々木研究所の病理部長、

故佐藤博（吉田富三門下）により研究がはじめられたが，残念乍ら心不全のため急逝され未解決のままとなっている。私の臨床治験でもワクチン投与の癌患者の多くが最後まで疼痛を訴えないことも直接的な神経細胞との関係があるかもしれない。

また，緒方洪庵の孫にあたる緒方知三郎（東大，病理）がご逝去になる少し前に脱稿され，その後，昭和49年9月日本唾液腺研究会の会誌「唾液腺ホルモンシンポジウム第15号」の巻頭に特別掲載された「発ガンの実相の正しい把握とこれに適合する治療対策」と題する論文は，ガン病理学者としての先生の学問的結晶であり遺言であるが，その論文で「丸山ワクチンは従来のがん腫治療剤と異なり，全く副作用のないワクチンである。これは私の理想とする内発性感染症に適合する免疫療法（組織免疫）で，体力を高め，ガン細胞の集団（ガン胞巣）を囲む生理的の結合組織（ガン基質）にガン細胞に対する防御的な反応を起こさしめ，これによってガン細胞に障害を与えんとするものである」とくしくも述べられ，緒方が丸山ワクチン注射を受けた癌生検標本からガン間質に注目している記事を知ったのは，私の研究もかなり進んだ時で偶然にも故永田孝一（丸山ワクチンは死なず，流動する癌細胞：吉田富三伝等の著者）より知らされた。今更のように緒方の病理学者，特に形態学者としての洞察眼の鋭さに敬意を表す。

その後，癌を取り巻く線維芽細胞は漸く注目され，私もこの線維芽細胞が貪食能<sup>8)</sup>を潜在していることから第三の免疫細胞として報告しているが，癌細胞により線維芽細胞のコラーゲン合成の亢進<sup>9)</sup>やガン障害因子のあることは試験管内の実験で私共<sup>5)6)</sup>をはじめ米国学者<sup>10)</sup>，特に最近，京都府立医大の今西二郎<sup>11)</sup>が線維芽細胞の抗腫瘍物質について広汎な研究を行い「がんに対する生体防御機構」として発表している。

丸山が癩療養所全生園に10年以上も通い続け，まだ一度も癌の病理解剖に出会ったことがなく，入園しているハンセン病患者は1300人もいながら1人の癌患者も知らないことに気づき，このワクチンが癌の治療にも使えるかも知れないとひらめき，癩菌の代用として結核菌を使用した物質について数々の治験症例が発表されたが，当時結核菌で癌を治そうとする飛んだ発想は誰も信用せず，むしろ非難の集中を受けそのまま空白時代を送るのである（病理学者の間では昔から，リンパ球の多い胃癌などは比較的予後がよいというようなことは言われていた）。そして，結核菌による免疫療法が世界の癌学者から注目を集めるようになったのはつい10年位前のことである。これも我が国のものではなく，フランスのパスツール研究所のマテ<sup>12)13)</sup>がBCG療法を行い白血病に著効を奏したことを発表して以来，我が国では一顧だにされなかった結核菌と腫瘍の関係が注目されはじめ，阪大学長，故山村雄一<sup>14)</sup>もBCG療法をはじめ博士の創意工夫によるCWS（Cell Wall Scelton，牛型菌）がメラノーマ（悪性黒色腫）に著効のあることを報告し，丸山ワクチンが見向きもされなかった頃とはかなり年月がたったの発表であるが確実に時代がかわってくるようになった。しかし，このBCGについてはその後，副作用の強いこと，肝障害を起こすことが報告され，マテらのBCGによる癌治験例の報告はこれが最初の最後で，期待をもって次の報告をまったが後報がない。

さて，私はこの人の結核菌多糖体によるBRMとしての癌治験及び基礎研究については病理

学者の立場から多数の論文と学会発表を重ねてきたが、結論的には、癌浸潤による正常組織の傷害部における創傷治癒機転の促進で、BRMの病理像としては、創傷治癒、難治潰瘍の治癒、結核の治癒に共通する所見で、線維芽細胞による線維化と癍痕化が癌巣にみられ、この結果「癌を封じ込め」によって転移の抑制ともなる。癌共存の病理像である。

この研究中に私が最も興味を惹いたのは、榊原(東大医科研)<sup>15)</sup>の肝細胞がコラーゲン産生能を有するという、これまで考えられなかった上皮細胞が間質細胞と同じようにコラーゲンを産生する能力を潜在しているという研究であり、この研究に端を発し、上皮細胞由来の癌細胞自身もコラーゲン産生能のある報告であった。この点、私は胃癌の中でも最もコラーゲン産生の著しい硬性癌(スキルス)と丸山ワクチンの研究に着手した。まず、コラーゲン産生能のあるらしいヒト印環細胞癌由来のKATO IIIを選んだ。残念ながらこの癌細胞はヌードマウスに完全に着床せず、放射線照射を行うと着床するが長命でなかった。未だもって、BRMとスキルス癌の実験は忘れられない。

人型結核菌多糖体の生物学的活性について、 $m\phi$ 活性化を起こす薬剤として注目したのがルミンである。過去の研究で毒性検査を担当し、ルミンが無毒で、かつ創傷治癒機転の促進のあることに着目していた。このものは、古くから旧陸軍が創傷治癒の薬として使用していた感光色素群の一種でNK-4と呼ばれていたが、この色素に $m\phi$ 活性があることがわかった。ルミンは、日本感光色素研究所の故野賢により、新たに数多く合成調製された薬剤中No.4に位置するものであり、化学構造式もはっきりとした増感剤である。この感光色素剤は我が国では古くから知られ、1934年神戸大学病理の故波多野がこの生物学的研究に着手し、私も岡山大学の助手時代に共同研究したことがある。その後、1940年愛知がんセンター名誉総長の今永一(名古屋大学、外科)一門により医薬品としての開発が進められ、微量の投与(1 $\gamma$ /kg)で創傷、炎症の治癒促進作用があり、特にBCG潰瘍等の難治性潰瘍に有効であることが経験的に知られるようになった。その後、京大病理の故鈴江懐により免疫作用のあることがわかり、特に異物処理能が促進され、また傷害をうけた細胞に対する賦活作用のあることが指摘された。また、鈴江は結核の治療にも効果があると言っておられたが、この感光色素の創傷治癒機転を中心にみられる多様な生物活性は人型結核菌多糖体の多様な生物活性と相通ずるものがあると確信し、ルミンによる免疫機能と癌治療への研究に着手した。これは他方、丸山ワクチンによるBRMとルミンによる $m\phi$ 活性について比較検討する上にも極めて重要なものと考えた。その結果、我々は山本、本間、中川、新井、栗本、三戸との共同研究<sup>17)18)19)20)</sup>により、ルミンはリンパ球のT-細胞、B-細胞を介し、 $m\phi$ の貪食能を著しく亢進することを発見した。特にルミン注射部、又は試験管内で光照射により活性はあがり、極めて少量濃度(4 ng/ml)で足りることなどがわかってきた。また最近、山本、本間<sup>16)</sup>によりルミンの $m\phi$ 活性の新しい活性路がわかり、細胞膜の重要な構成成分であるphosphatidylcholineが炎症などによる細胞破壊でphospholipase A2の作用を受けてlysophosphatidylcholine (lyso-pe)へと分解されるが、このlyso-peがB-細胞に作用するのと同じようにluminによりB-細胞が刺激を受けて細胞の表面酵素( $\beta$ -

galactosidase) が活性化される。この酵素により血清因子 Vitamin D3 結合性蛋白 (GC: Vitamin D3 binding protein: group-specific component) が分解され，更にT-細胞表面にある酵素 (sialidase) により分解され，その生成物が mφ 活性因子 (MAF) となる。この MAF により FC-receptor を介する mφ の貪食活性が高められるらしい。このように，lumin は B-細胞の表面に作用して酵素を放出させ，血中の GC 分解産物が mφ 活性を亢進させることが明らかになった。

ここで問題になるのは，先天性に T-細胞欠如したヌードマウスでの T-細胞である。丸山ワクチンの場合，病理解剖学的にも生検的にも癌巣ではリンパ球の姿よりも主体はコラーゲン増殖であったため（癌細胞と間質細胞の接触だけでもコラーゲンの増殖促進がみられる）意図的に mφ 活性のみを重要視してヌードマウスを選び，かつ人由来癌細胞の移植可能のためヌードマウスを使用した。研究の進むに連れてマウス悪性黒色腫については T-細胞を完備した健康マウスと T-細胞欠損ヌードマウス共に移植可能であり，腫瘍の病理所見を比較することができたが，コラーゲン産生能に関しては T-細胞を有する前者の方がはるかに顕著で，T-細胞存在の重要性を示唆していた。しかし，ヌードマウスで好成績を示した癌巣をモノクローナル抗体を使用して組織化学的にリンパ球及び mφ の関与をしらべたが，T-細胞の姿を発見できず，癌巣内深く浸入しているたくさんの mφ を発見した。また，ルミン注射により癌巣を取り巻く間質には著明な B-細胞浸潤，mφ 増殖が主体であり T-細胞は発見できなかった。その後，ヌードマウスにおける T-細胞の存在をしらべたが，ヌードマウスでも生後 3 カ月から少数ではあるが未成熟な T-細胞のあることが三戸によってしらべられたが，この少数 T-細胞が BRM としてどの程度関与しているのかは不明である。また，その後の山本らの研究で lumin の mφ 活性に T-細胞の介在を必ずしも必要としなく，B-細胞だけでも mφ 活性が起ることがわかり，結局，どのような pathway によるものであろうとも mφ の活性化は，癌の線維化や癌の癒痕化，すなわち癌を「巖」とする治癒機転の促進に極めて重要な役割を担っていることがわかった<sup>21)</sup>。

現在，残念ながら癌を治す特效薬はない。しかし，多くの場合，不幸なことに癌発見の時はすでに時遅く，知らぬ間に体の何処かで転移発生した小さな癌の芽は忍び寄り，なすすべもないのが現状である。幸い今日，化学療法も極めて進歩し白血病などには著効を奏するようになったが，固型癌については漸く卵巣癌などに微光を見いだしつつあるのが現状で，未だよいものがない。また，丸山ワクチンにしてもルミンにしても殺癌作用はなく，起死回生の妙薬でもない。しかし，以上の研究の示すように，自ら癌と戦う患者の生体防御反応を活性化，促進し，癌と共存し癌と対峙する生命力を少しでも手助けできればと思う次第である。

なすすべもなく，死への哲学へひた走る癌患者が今日強く望むことは，良医を得てホスピスケアを望み，がんと戦いながらも癌と共に素晴らしい Quality of Life を送ることであるし，これらの BRM が少しでもその手助けとなれば幸いである。

(敬称略，多謝)

## 参 考 論 文

- 1) Kimoto T: Collagen and stromal proliferation as preventive mechanism to cancer invasion by polysaccharides purified from human tubercle bacillus (SSM). *Cancer Detect Prev* 5: 301-314, 1982
- 2) Kimoto T, Watanabe S, Hyodoh F, Saito T: Collagen fiber formation and proliferation as a mechanism of cancer prevention and regression induced by extract from mycobacterium tuberculosis. Correlation between clinical observation and animal experiments. *Cancer Detect Prev* 11: 173-189, 1988
- 3) Kimoto T: Pathological studies on three cases of cancer treated with polysaccharides from human-type mycobacterium tuberculosis antitumor-activity through collagen fiber proliferation. *Acta Pathol Jpn* 37: 1919-1934, 1987
- 4) 木本哲夫: 丸山ワクチン研究の歩みと歯科領域における適応. 特別講演. *歯科薬物療法* 6 (3): 253-265, 1987
- 5) Kimoto T: Role of polysaccharides extracted from human-type mycobacterium tuberculosis in the collagen proliferation and the suppression of cancer growth. From a point of Pathobiological View. *Kawasaki Med J* 13: 151-167, 1987
- 6) Kimoto T: Review. Patho-Biological observation on Biological Response modifier (Maruyama Vaccine) in cancer. Important roles of collagen fibers proliferation as prevention of cancer development and metastasis. *Kawasaki Med J* 16: 147-180, 1990
- 7) Kimoto T: Prevention of cancer by collagen fiber proliferation as BRM by Maruyama vaccine treatment (Invitation lecture); 1st International Congress of Biological Medicine. Organized by ECPM (Consejo Europeo de Medicos para la Pluralidad Medica European Council of doctos for plurality in Medicine). June 25, 1994. Valencia. Spain.
- 8) Kimoto T: Cell recognition and phagocytosis of SV40 transformed cell. *Acta Pathol. Jap* 23(2): 291-305, 1973
- 9) Naito Y, Kino I, Horiuchi K, Fujimoto D: Promotion of collagen production by human fibroblasts with gastric cancer cells in vitro. *Virchow Arch B (Cell Pathol)* 46: 145-154, 1984
- 10) Delinasios JG: Cytocidal effects of human fibroblasts in Hela cells in vitro. *Biol Cell* 59: 69-78, 1987
- 11) 今西二郎編: がんに対する生体防御機構. 共和書院.
- 12) Mathé G, Aniel JR, Schwarzenberg L, Schneider M, Cattani A, Schlymberger JR, Hyatt M, Vassal F: Demonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aiguë lymphoblastique humaine. *Rev Fr études clin et biol* 13: 454-459, 1968
- 13) Mathé G: Immunological approaches of leukemia treatment. *Ann Inst Pasteur Paris* 122: 855-881, 1972
- 14) Yamamura Y, Kitagawa M, Azuma I (ed): Cancer immunotherapy and its immunological basis. In *Gann Monograph Cancer Res Vol. 21: Jpn Scientific Soc Press: P. 21, 1978*
- 15) Sakakibara K, Suzuki T, Motoyama T, Watanabe H, Nagai Y: Biosynthesis of an interstitial type of collagen by cloned human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 42: 2019-2029, 1982
- 16) Yamamoto N, Honma S: Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8539-8543, 1991
- 17) Yamamoto N, Honma S, Nakagawa Y, Hayami M, Imanaga H, Kurimoto M, Mitsuhashi M, Kimoto T: Activation of mouse macrophages by in vivo and in vitro treatment with

a cyanine dye lumin. J Photochem Photobiol 13: 295-306, 1992

- 18) 木本哲夫, 山本信人, 中川美典, 栗本雅司: 感光色素ルミンを用いた癌光化学免疫療法の基礎研究. 日本医事新報 (第3625号): 30-34, 1993
- 19) 木本哲夫, 三戸恵一郎, 本間定, 山本信人, 中川美典, 新井茂之, 栗本雅司: 感光色素ルミン(NK-4) - エタノールの肝癌への適用. 日本医事新報 (第3625号): 30-34, 1993
- 20) 三戸恵一郎: ルミンを用いた近赤外光による光免疫癌治療法の研究. 医用電子と生体工学 31(4): 367-370, 1993
- 21) 木本哲夫: マクロファージ活性と癌線維化の病理; シアニン系感光色素ルミンによる光化学的免疫療法. 川崎医会誌 20(Suppl): 91-109, 1994