

特 集

免疫性グロブリン産生腫瘍

—腫瘍細胞の超微構造—

浅野 正 英

信州大学医学部第一病理学教室*

IMMUNOGLOBULIN-PRODUCING TUMOR
— ULTRASTRUCTURE OF TUMOR CELLS —

Masahide ASANO

Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

Key words : 免疫性グロブリン産生腫瘍, 癌

免疫性グロブリン産生腫瘍とは、その腫瘍細胞が単クローン性免疫グロブリンを産生する腫瘍で、腫瘍細胞の発癌過程を経時的且定量的に追跡出来る利点から、他の腫瘍細胞とは異なった特異な腫瘍である。この腫瘍の範疇には骨髄腫、マクログロブリン血症、Heavy chain 病、パーキットリンパ腫、ミンクのアリューション病等が入る。過去6年間、文部省「がん」特研班員として研究して来た結果を、今回の「がん」特集号にまとめて報告する。

I 人体免疫性グロブリン産生腫瘍

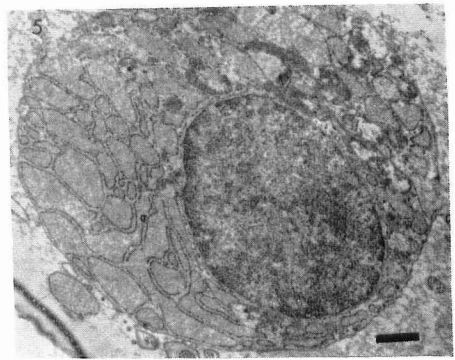
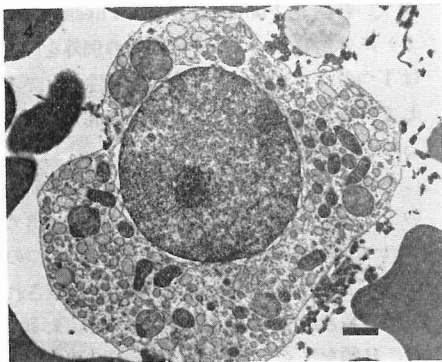
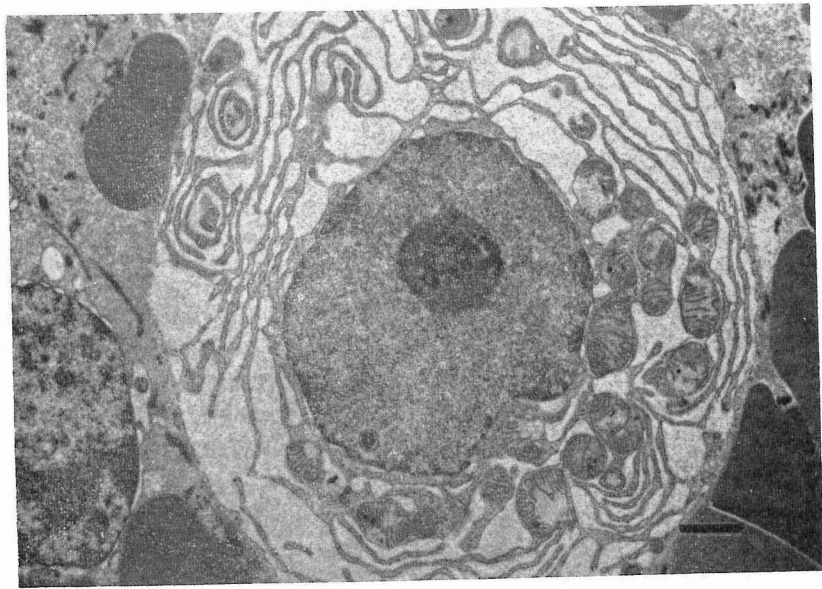
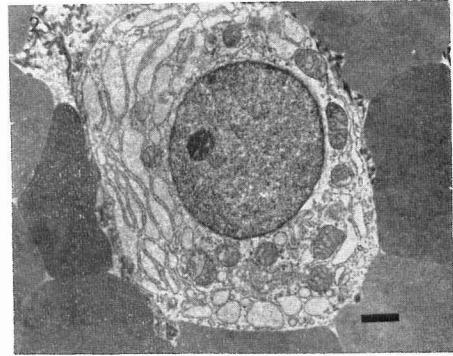
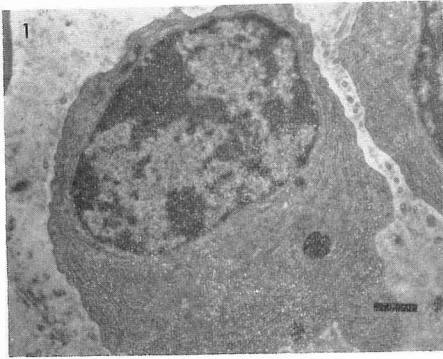
A 骨髄腫

骨髄腫には多発性、孤立性、骨髄外性¹⁾の区別があり、何れも形質細胞の腫瘍である。本疾患血清中に異常に増加するM成分のクラスにより、IgG, IgA, IgM, IgD, IgE および Bence Jones 型骨髄腫に分類される。腫瘍細胞の超微構造の一般的特徴として、多分化能を有し、核小体は腫大し、核膜の突出あるいは嚢入があり、核内に異常物質が出現し、細胞質では局所的に小胞体が発達している等が従来述べられているが、骨髄腫細胞でも正常形質細胞と比較し、幾つかの特徴をそなえている⁶⁾⁷⁾。すなわち核対細胞質比が

大きく、核小体は腫大し、Nuclear body もしばしば明瞭で、細胞質には多型層状の粗面小胞体が存在し、その限界膜に付着したリボゾームは数的に増加している事が多く、糸粒体もしばしば増生しかつ再生像を示す。ゴルジ装置はしばしば腫大し、その周辺に Dense body が時に存在し、ポリゾームおよびライソゾームが増加し、時に Fibrillar formation を認める。この多型層状の粗面小胞体は骨髄腫グロブリンの貯溜度、その他の条件により種々の型をとり、著者は a 群 (扁平囊状群, 図1), b 群 (拡大扁平囊状群, 図2), c 群 (囊状拡張群, 図3), d 群 (小胞状群, 図4), e 群 (いわゆる Flame cell or Thesaurocyte 群, 図5) に分類している⁸⁾¹⁵⁾。少数の例外を除いて骨髄腫は1つのクローンの1種類の免疫性グロブリンを産生していると考えられ、均一性のM成分の増加がみられるのが特徴である。

免疫性グロブリンの微細構造は著者の研究外であるので詳しくは述べないが、現在、IgG は3つの compact な部分、すなわち2つの Fab と1つの Fc からなる Y 字形の分子モデルが電顕的に観察されており、長軸の長さが 270Å, 短軸が 30Å で、L 鎖を端に出し、H 鎖をまくらのように、Fc 部は2つの Poly-

* 現勤務地 : 国立予研, 長崎原爆影響研 (ABCC) 病理部



peptide 鎖でつながれ、Fab 部は $50 \times 60 \sim 70 \text{ \AA}$ で SS 結合し、この SS 結合数が Subclass により異なり、Fab 部が抗原分子と結合する像が得られている。次に電顕的に良く研究されているのは IgM で、中心に 40 \AA 径の穴があり、外径 80 \AA の円で車軸状に 5 本の $20 \sim 25 \text{ \AA}$ の突起が出ていて、この中心軸は 3.2S で Fe と考えられ、突起はそれぞれ Fab に相当し、この部が抗原分子と結合し、またこの突起は 2 つずつにわかれ Fab 2 ケずつに相当し、IgM 1 分子に合計 10 ケの Fab があることもわかっている¹¹⁾。

これら M 成分と骨髄腫細胞の超微構造との間に相関的特異所見がないかとの研究は数多くなされているが、未だ結論に達していない。IgA 型骨髄腫細胞として Flame cell が特異的であるといわれた事もあったが、現在は他の M 成分型骨髄腫細胞にも認められ否定的になった。Bence Jones 型骨髄腫細胞では粗面小胞体に付着しているリボゾーム数が減少し、退形成を示し、ライソゾームの増加が述べられているが、著者は前記の a～e 群を比較検討した所、僅に a 群の超微構造を有する骨髄腫細胞でのみ、粗面小胞体付着リボゾーム数が IgG 型より IgA 型に多い結果を得ている²⁾。Schubert²¹⁾は H 鎖と L 鎖は異なったポリゾームから形成されると述べ、Shelton 等²²⁾はポリゾームは軸に向う Small subunit を囲んで Large subunit が回転状に巻いていると報告している。一般に Shapiro 等²¹⁾が述べているようにポリゾームで合成された H 鎖および L 鎖は H-L complex を形成してから初めてポリゾームから解離するとも考えられている。もし M 成分と各型骨髄腫細胞との間に相関的特異性が明らかになったとしたら、1 骨髄腫患者で 2 つの M 成分がみつかった症例では、その骨髄腫細胞が 2 つのクローン由来かまたは 1 つのクローン由来で 2 種類の異なった M 成分を産生しているのかが明らかになるであろうし、また Nonproducing 骨髄腫細胞が何時このようになったかが電顕的検索で明らかになるであろう。

骨髄腫 グロブリン (M 成分) の骨髄腫細胞からの分泌機構に関しては、最近難波¹⁷⁾および Byars and Kidson¹⁸⁾により、細胞周期の Late G₁ 期から S 期の早期に分泌が行われ、最高分泌期がこれに続き、G₂ 期に入ると急速に減少する事が明らかにされた。電顕酵素抗体法によると感作時の形質細胞では一般分泌細胞の分泌機構のごとく、粗面小胞体に付着したリボゾームで合成された均一蛋白は小胞体を介して、ゴルジ装置で濃縮され、ライソゾームとして分泌されるとき

れているが、骨髄腫患者の血漿中には感作時に比べ、より多くの細胞片を認める。これに注目した Maldonad 等¹⁴⁾、および Rifkind 等¹⁹⁾の見解を基に著者は骨髄腫細胞の分泌機構を胞体分離による分泌 (第 I 型分泌)、粗面小胞体と細胞小胞との連絡による分泌 (第 II 型分泌)、微絨毛による直接分泌 (第 III 型分泌) に分類した²⁾。図 6 に各型分泌が認められる。骨髄腫細胞のライソゾームが意外に多くないのに気付かれるであろうが、既に分泌が終った像と解釈すべきではなく、上記第 I～III 型分泌の方が、ライソゾームによる分泌 (著者の第 IV～VI 型分泌) より旺盛であるとの見解を著者はとっている。

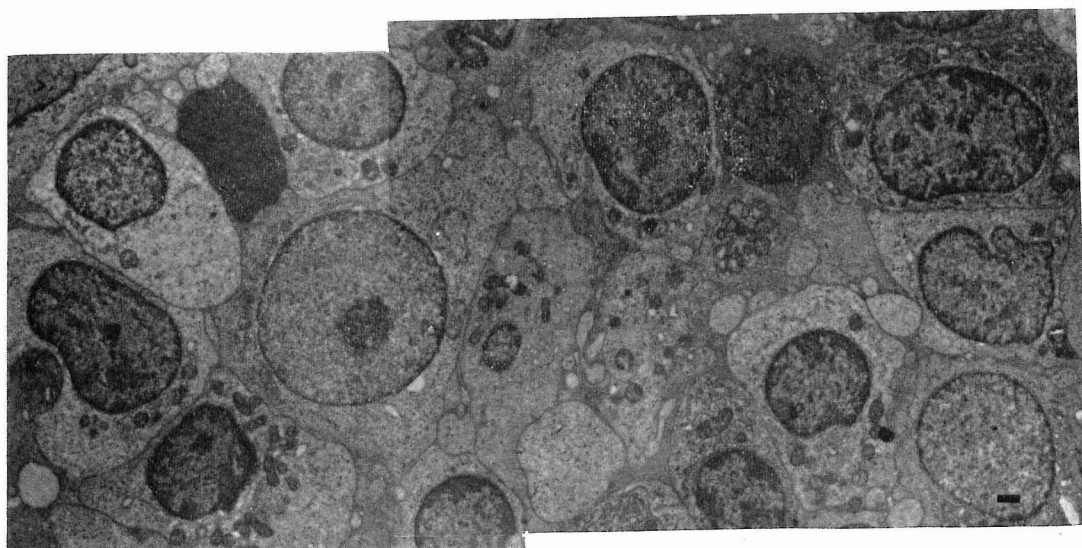
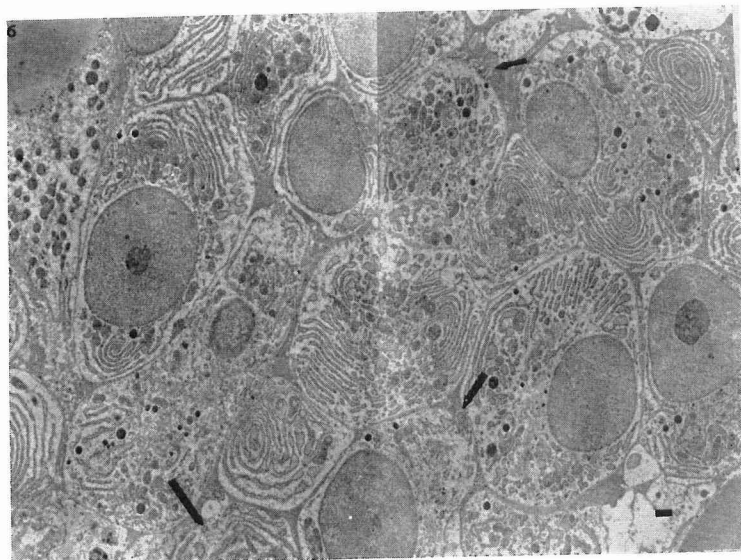
B 原発性マクログロブリン血症

マクログロブリン血症が 1 疾患として認められるのは、IgM グロブリンを特異的に産生するのみならず、臨床像でも或程度の特異性が認められて来たからで、最近腫瘍との見解も強く、Michaux and Heremans¹⁶⁾は一次悪性腫瘍として分類している。著者等も経験 4 例中 1 例は悪性腫瘍として剖検している²⁴⁾。骨髄を検索する時には胚種中心の形成のない濾胞形成を認め、末梢血液細胞としてリンパ細網系細胞から大リンパ球に属する細胞が認められ²⁵⁾、IgM 産生細胞の骨髄由来を強く考えさせる。図 7 に見られるごとく形質細胞は骨髄でも増殖しているが、主にリンパ細網系細胞の増殖巣の周辺に認められる。図 8 の核内封入物や結晶は主として形質細胞にみられる事が多い。時にいわゆる Polysome-lamellae complex をリンパ細網系細胞に認めるが²⁶⁾、これは粗面小胞体へ分泌する機構の不全な、著しい均一蛋白を合成しているポリゾームの配列と考えられる。

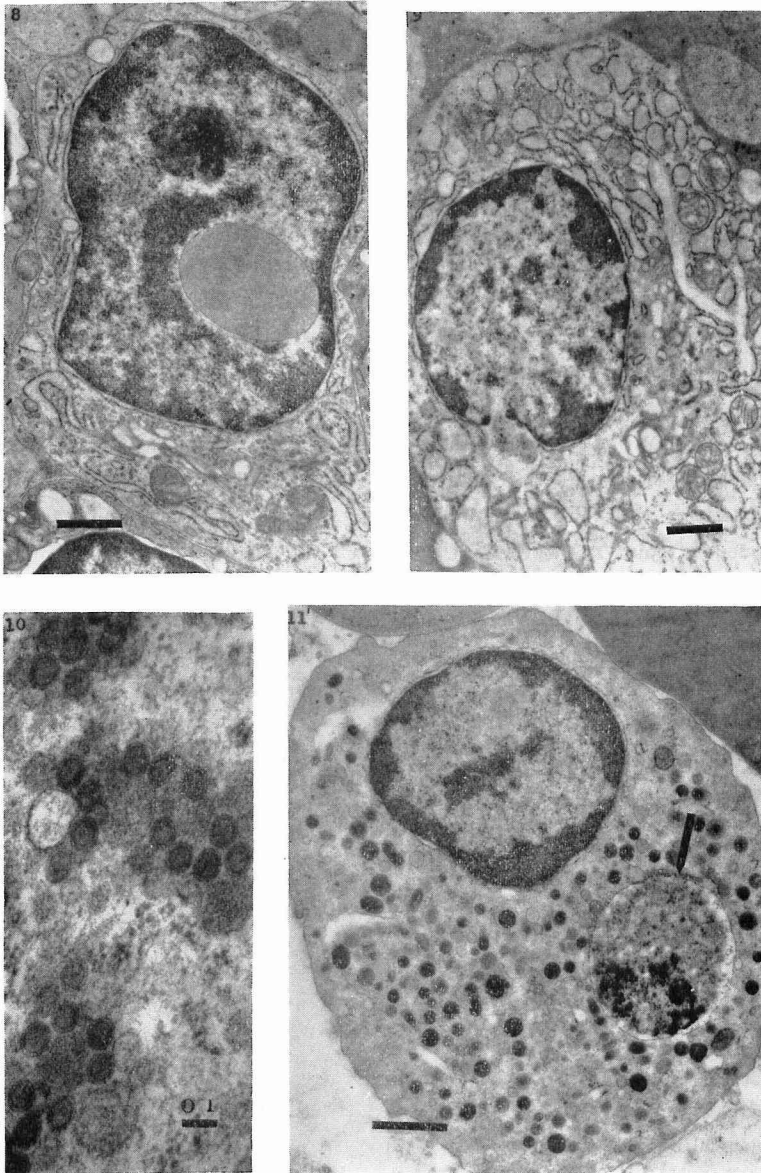
II 動物免疫性グロブリン産生腫瘍

A 形質細胞腫

形質細胞腫が自然発生するのは、ヒト、マウス、ラット、ゴールデンハムスターであるが、BALB/c マウスの腹腔内に拡散小室、鉍物油、アジュバントを接種する事により容易に形質細胞腫を発生できるようになった。著者等はまず何故 BALB/c および C₅₇H マウスに形質細胞腫が好発するかを検討し²⁵⁾、BALB/c、C₅₇H、C₅₇BL、BD マウスの腹腔内に卵白アルブミンと Freund 完全アジュバントを注射した。26 週目に腹膜に形質細胞が浸潤してくるが、前 2 系マウスで特に著明で、かつその後浸潤は消失していくが、この 2 系の一部では更に一層浸潤が強くなる群がみられた。



- 図 6 IgA 型骨髄腫細胞に認めた第Ⅰ型, 第Ⅱ型, 第Ⅲ型分泌。 ×3,600
図 7 原発性マクログロブリン血症の骨髄。リンパ細網系細胞と大リンパ球の増殖巣の周辺に形質細胞を認める。 ×4,000



- 図 8 原発性マクログロブリン血症細胞に認めた核内封入物。 ×13,000
- 図 9 ミンク・アリューシャン病の脾に増生している形質細胞。 ×11,000
- 図 10 マウス可移植性形質細胞腫細胞にみとめた Type A ウイルスの Intracytoplasmic particle accumulation。 ×80,000
- 図 11 ミンク・アリューシャン病の骨髓球の Chediak-Higashi 異常顆粒。 ×15,000

この群が後にM成分を産生するようになる。形質細胞腫の発生部位は回盲部腸管リンパ装置ではなく腹膜の血管周辺である。人体骨髓腫と異なる点は、よほど末期にならないと骨髓に腫瘍細胞の増殖がみられない事である。著者の属していた北川班の右田等¹³⁾は腫瘍の発生しない群では細胞性免疫機能の低下を認め、著者等は血清総蛋白量の低下を腫瘍発生時に認めた。マウスの免疫性グロブリンは γ M (18S), γ A (7, 9, 11, 13S), γ F (7S), γ H (7S) であり、血清中および尿中に Bence Jones 蛋白も均一なM成分として認められる事もある。

従来M成分には抗体活性がないのが特徴であるといわれて来たが、最近 ASLO 値に非常に高い値を示すM成分も知られ、更に肺炎双球菌C多糖体に対し、また 2,4-dinitrophenol (DNP), 2,4,6-trinitrophenol (TNP) に対しても抗体活性が認められた。骨髓腫M成分が *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella pneumotropia* の多糖体と強く沈降反応を呈する事から、腸内細菌叢の抗原が免疫適格細胞に分化する前段階の前駆細胞を刺激して、これが腫瘍になるのであろうとの説がある¹⁸⁾。また一方鉱物油による腹腔内肉芽腫は組織破壊を起し、自己抗原を作る。そこには抗 DNA 抗体や抗 Phosphoryl choline 抗体も存在し、この細菌由来の Phosphoryl choline 抗原も発癌の重要因子があるとの説もある。著者は鈴木講師の御助力により BALB/c マウスの腸内細菌叢より分離した *Escherichia coli* O 抗原の抗原過剰の可溶性抗原抗体 complex を腹腔内に注射し上記説を追求している。抗原過剰の抗原抗体 complex は抗原の大食細胞へのとりこみを容易にし、そこで抗原情報が産生され免疫記憶細胞への伝達をたかめるであろう。右田¹³⁾は形質細胞腫を同系 BALB/c マウスに移植した時、前に形質細胞腫発生に失敗したマウス群では移植が80~90%成功できたと述べているが、これはいわゆる Immunological enhancement であって、移植された宿主由来の抗原抗体 complex が移植形質細胞腫細胞と結合し、その Cytotoxic activity を防禦すると解釈され、換言すると腫瘍を移植した後2~3日以内の宿主の血清は移植腫瘍細胞に toxic であるが、たとえ移植腫瘍が消失してしまっても、移植後15~100日後の血清は反対に移植腫瘍細胞に Enhancing activity を有するのである。

マウス形質細胞腫には Type A ウイルスが核嚢、粗面小胞体、ゴルジ装置に多数認められ²⁾、時に図10

のように Intracytoplasmic particle accumulation を示す。人体骨髓腫でも Sorenson²³⁾ はウイルスを見出しているが、このウイルスが腫瘍発癌と関聯があるとの確証は現在全くない。

B ミンクのアリュージョン病

ミンクのアリュージョン病はアリュージョン遺伝因子型を同質接合的に有するアリュージョン・ミンクに感受性が高い疾患である。稀にM成分を産生するが、未だ組織学および電顕的に形質細胞が腫瘍としての超微構造を有している像に接していない(図9)⁴⁾。しかしこの疾患が多クローン性グロブリン血症を示す時でも原発性骨髓線維症をしばしば示す¹²⁾。本疾患血液細胞にみられる Chediak-Higashi 異常顆粒は、人体 Chediak-Higashi 異常顆粒に類する顆粒で、酸性ホスファターゼ反応は低電子密度および高電子密度物質に、ペルオキシダーゼ反応は高電子密度物質に陽性で、ライソゾームに属する。著者等の研究によるとその発生機序としては、食胞とアズール顆粒または特殊顆粒との融合、あるいは自家食胞とアズール顆粒または特殊顆粒との融合、あるいはアズール顆粒や特殊顆粒相互の融合により生ずる事を明らかにした⁴⁾⁹⁾。このライソゾーム酵素が細胞障害を起し、クロモソームに作用して Somatic mutation を促し、腫瘍化するかどうかは今後の研究課題である。

以上人体および動物の免疫性グロブリン産生腫瘍の発癌過程の解析、M成分産生腫瘍細胞の超微構造および分類、M成分の分泌機構、更に一部分化増殖に関し電顕的に研究して来たので報告した。

本研究は文部省「がん」特研(90178)の補助により遂行された。

文 献

- 1) 浅野正英, 茅野文利: 初め単丸腫瘍として気付き、後に全身皮膚諸臓器に広汎な腫瘍を形成した骨髓外骨髓腫, 医学のあゆみ, 41: 59-60, 1962
- 2) Asano M., I. Kawahara and M. Kotani: Electron microscopic characteristics of myeloma cells with special reference to their correlation with myeloma globulin types, Med. J. Shinshu Univ., 14: 103-121, 1969
- 3) 浅野正英: 骨髓腫蛋白分泌に関する電顕所見, 細胞生物学シンポジウム, 21: 147-161, 1970
- 4) Asano M., Y. Yokota, T. Kurata and I. Ka-

- wahara : Electron microscopic observation on the proliferating mode of plasma cells and on Chediak-Higashi's granular anomaly with interpretation for Aleutian disease of mink, *Med. J. Shinshu Univ.*, 15 : 169-185, 1970
- 5) Asano M., I. Kawahara and T. Kurata : Electron microscopic observation of proliferating cells in the bone marrow and the lymph node in two cases with Waldenström's macroglobulinemia, *J. Electron Microscopy*, 19 : 19, 1970
 - 6) 浅野正英 : 電顕図譜, 骨髓腫, 総合臨床, 20 : 254-259, 1971
 - 7) 浅野正英 : 骨髓腫, 電子顕微鏡による細胞組織図譜, VI巻, p. 344-347, 医学書院, 東京, 1971
 - 8) Asano M. and I. Kawahara : Polysome-lamellae complex observed in Macroglobulinemia cells, *J. Electron Microscopy*, 20 : 243, 1971
 - 9) 浅野正英, 川原一祐 : ミンク血球の Chediak-Higashi 異常顆粒の電顕的組織化学所見, 日血誌, 35 : 146-155, 1972
 - 10) Byars N. and C. Kidson : Programmed synthesis and export of immunoglobulin by synchronized myeloma cells, *Nature*, 226 : 648-650, 1970
 - 11) Green N. M. : Electron microscopy of the immunoglobulins, *Advance in immunology*, edited by Dixon, Jr. F. J. and H. G. Kunkel, 11 : 1-30, Academic press, New York, 1969
 - 12) Kurata T., Y. Yokota, M. Kotani, M. Asano and H. Kawai : Aleutian disease with polyclonal hypergammaglobulinemia of mink. Histological studies in correlation to the gamma fraction, *Med. J. Shinshu Univ.*, 15 : 153-167, 1970
 - 13) 北川正保 : 免疫性グロブリン産生腫瘍細胞の増殖過程の免疫学的解析, 文部省研究報集録, 癌, p. 130-132, 1971
 - 14) Maldonado L. E., A. L. Brown Jr., E. D. Bayrd and G. L. Pease : Ultrastructure of the myeloma cell, *Cancer*, 19 : 1613-1627, 1966
 - 15) 間宮典久, 木下雅夫, 松井 猛, 浅野正英, 福島 政夫 : 骨髓腫の治療効果判定について (Radial immunodiffusion 法), 臨床整形外科, 5 : 17-24, 1970
 - 16) Michaux J. L. and J. F. Heremans : Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia. A classification of diseases associated with the production of monoclonal-type immunoglobulins, *Am. J. Med.*, 46 : 562-579, 1969
 - 17) 難波雄二郎 : 培養骨髓腫細胞における免疫グロブリン産生機構, 細胞生物学シンポジウム, 20 : 181-191, 1969
 - 18) Potter M. : Myeloma proteins (M-components) with antibody-like activity, *New England J. Med.*, 284 : 831-838, 1971
 - 19) Rifkind R. A., E. F. Osserman, K. C. Hsu and C. Morgan : The intracellular distribution of gamma globulin in a mouse plasma cell tumor (X5563) as revealed by fluorescence and electron microscopy, *J. Exp. Med.*, 116 : 423-432, 1962
 - 20) Schubert D. : Immunoglobulin assembly in a mouse myeloma, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 60 : 683-690, 1968
 - 21) Shapiro A. L., M. D. Scharff, J. V. Maizel Jr. and J. W. Uhr : Polyribosomal synthesis and assembly of the H and L chains of gamma globulin, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 56 : 216-221, 1966
 - 22) Shelton E., E. L. Kuff and W. C. Hymer : Substructure in ribosomes isolated from mammalian cells. VIth Intn. Cong. Electron Microscopy, II, p. 111-112, Maruzen, Tokyo, 1966
 - 23) Sorenson G. D. : Virus-like particles in myeloma cells of man, *Proc. Soc. exper. Med. Biol.*, 118 : 250-252, 1965
 - 24) 塚田直敬, 浅野正英, 川原一祐, 河合博正 : 腫瘍形成の原発性マクログロブリン血症の1剖検例, 日血誌, 35 : 395-396, 1972
 - 25) Yokota Y. : Ontogenesis and precancerous changes of serum globulins in mice ; especially in relation to patho-microscopic find-

ings in various organs, Med. J. Shinshu Univ., 15 : 17-46, 1970

(1973. 3. 5 受稿)

（以下は極く薄い文字で印刷された、ほとんど読めない文章の断片）

... 1970年 ...

... 1971年 ...

... 1972年 ...

... 1973年 ...

... 1974年 ...

... 1975年 ...

... 1976年 ...

... 1977年 ...

... 1978年 ...

... 1979年 ...

... 1980年 ...

... 1981年 ...

... 1982年 ...

... 1983年 ...

... 1984年 ...

... 1985年 ...

... 1986年 ...

... 1987年 ...

... 1988年 ...

... 1989年 ...

... 1990年 ...

... 1991年 ...

... 1992年 ...

... 1993年 ...

... 1994年 ...

... 1995年 ...

... 1996年 ...

... 1997年 ...

... 1998年 ...

... 1999年 ...

... 2000年 ...

（以下は極く薄い文字で印刷された、ほとんど読めない文章の断片）

... 1970年 ...

... 1971年 ...

... 1972年 ...

... 1973年 ...

... 1974年 ...

... 1975年 ...

... 1976年 ...

... 1977年 ...

... 1978年 ...

... 1979年 ...

... 1980年 ...

... 1981年 ...

... 1982年 ...

... 1983年 ...

... 1984年 ...

... 1985年 ...

... 1986年 ...

... 1987年 ...

... 1988年 ...

... 1989年 ...

... 1990年 ...

... 1991年 ...

... 1992年 ...

... 1993年 ...

... 1994年 ...

... 1995年 ...

... 1996年 ...

... 1997年 ...

... 1998年 ...

... 1999年 ...

... 2000年 ...