

マウス形質細胞腫における血清免疫グロブリン値の経時的変動とくに二次的免疫不全について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8697

マウス形質細胞腫における血清免疫グロブリン値の 経時的変動とくに二次的免疫不全について

金沢大学医学部内科学第三講座(主任: 服部絢一教授)

筑 田 孝 司

金沢大学がん研究所分子免疫部(主任: 右田俊介教授)

(昭和53年1月9日受付)

序 論

ヒトの多発性骨髄腫(M.M.), Waldenström マクログロブリン血症, 一部の慢性リンパ球性白血病などBリンパ球系の悪性腫瘍の患者では, 血清中にM成分の増加を認めるが, 逆に正常血清免疫グロブリン(residual gamma)量は特徴的に低下しており¹⁾⁻⁴⁾, 血清中にM成分を認めるが臨床的に悪性疾患とは認められない benign monoclonal gammopathy との鑑別にこの residual gamma の低下の有無が重要視されている⁵⁾⁶⁾. さらに上記Bリンパ球系の悪性腫瘍の患者では, 抗体産生能が特異的に抑制されており, residual gamma の低下とあまって重篤な細菌感染症に罹患し易い原因の一つとなっている⁴⁾⁷⁾⁻⁹⁾.

従ってこのBリンパ球系腫瘍に特徴的な二次的免疫不全の機序を解明することは, これら疾患の診断, 治療並びに抗体産生制御機構の解明上極めて重要なことと思われる。

この免疫不全の発現機序に関し, M.M. に伴う residual gamma の低下程度は, 血清中M成分の免疫グロブリンのクラス及び量と関連を認めることから⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾, residual gamma の低下にはM成分によるフィードバック抑制機構が関与するといわれている。しかし, 臨床的にはM成分非産生型の多発性骨髄腫にも正常血清免疫グロブリン量の低下を特異的に認め¹²⁾⁻¹⁴⁾, 逆に benign monoclonal gammopathy では血清中に多量のM成分を認めるが residual gamma の低下を伴わないことなどを考えると, residual gamma の低下は免疫グロブリン産生に係るBリンパ球系の悪性腫瘍に特異的な現象であり, M成分の血清中への出現はその結果として起こる附

随的な現象とも思われる。

今回われわれは, この二次的免疫不全の機序解明の一環として, ヒトのM.M. と多くの点で共通性を有し¹⁵⁾⁻¹⁷⁾その実験モデルとして広く用いられているBALB/c及びC3H/Heマウスの形質細胞腫を用い, 腫瘍移植後の宿主血清免疫グロブリン5種類(IgA, IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgM), 補体第3成分(C₃)を経時的に測定し, 宿主マウスにヒトのM.M. で見られると同様に residual gamma の低下が認められるか, 移植腫瘍のM成分産生能の有無による宿主正常血清免疫グロブリン量への影響はどうか, さらに宿主の生存期間と血清免疫グロブリン値及びC₃値の変動様式との関連はどうかを検討した。

実験材料及び方法

I. 動物

BALB/c及びC3H/Heは, 金沢大学がん研究所分子免疫部で繁殖飼育したものをを用いた。マウスの血清免疫グロブリン量は加齢により変動するので¹⁸⁾⁻²⁰⁾, 本実験にはそれぞれ比較の変動の少ない2ヶ月齢のBALB/c, 3ヶ月齢のC3H/Heを用いた。一群につき5ないし14匹のマウスを用いた。

II. 腫瘍

1. BALB/c 発生IgA型形質細胞腫58-8(IgA)とM成分非産生型形質細胞腫58-8(nonprod.)

これらの形質細胞腫は, BALB/cに完全 Freund adjuvant と抗原を腹腔内注射したのち発生したIgA+IgG_{2b}型の2峰性形質細胞腫を継代してつくった腫瘍である²¹⁾. すなわち, この2峰性形質細胞腫を, 腫瘍移植万能マウス²²⁾⁻²⁴⁾へ移植後, 正常BALB/cマウスの

Dynamic Changes in the Five Classes of Immunoglobulins in Plasmacytoma-bearing Mice. **Koji Tsukuda**, Department of Internal Medicine (III) (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Department of Molecular Immunology (Director: Prof. S. Migita), Cancer Research Institute, Kanazawa University.

腹腔に継代移植を続けていったところ、7代以後はIgAのみの産生型となり、さらに36代以後はM成分非産生型へと変化した。M成分非産生型形質細胞腫は、移植しても宿主の血清及び尿中にM成分、Bence Jones 蛋白は認められず、蛍光抗体法でも細胞質内にM成分は証明されなかった。本実験には、IgA産生型58-8 (IgA) とM成分非産生型58-8 (nonprod.) との腹水型形質細胞腫を、腹水に10% dimethyl sulfoxide (半井化学薬品K.K. 京都)を加えた状態で液体窒素中(-197°C)に保存しておいたものをもどし移植し、2代め以後のものを用いた。

2. BALB/c 発生 IgG₁ 型形質細胞腫 MOPC31C

この腫瘍は、NIHのDr. Potterの研究室においてBALB/cに発生したIgG₁をM成分として産生する形質細胞腫であって、国立遺伝研を通して入手後金沢大学がん研分子免疫部で正常BALB/cの腹腔内に継代移植されているものを用いた。

3. C3H/He 発生 IgG_{2a} 型形質細胞腫 X5563 (IgG_{2a}) と M 成分非産生型形質細胞腫 X5563 (nonprod.)

X5563 (IgG_{2a})は¹⁰⁾ NIHのDr. Potterの研究室においてC3H/Heに発生したIgG_{2a}をM成分として産生する形質細胞腫で、ヒトのM.M.の実験モデルとして広く用いられている腹水型腫瘍であり、国立遺伝研を通して入手後C3H/Heの腹腔内に継代移植しているものを用いた。X5563 (nonprod.)は、このX5563 (IgG_{2a})の継代移植中に発生した変異株で、移植しても宿主の血清中及び尿中にM成分の出現を認めず、腫瘍細胞質内にもM成分の存在を証明できないM成分非産生型形質細胞腫で、東大医科学研究所松橋教授によって得られたものの分譲をうけ、X5563 (IgG_{2a})と同様分子免疫部で正常C3H/Heの腹腔内に継代移植しているものを実験に用いた。

Ⅲ. 腫瘍移植

それぞれの腹水型形質細胞腫は、90%以上のviabilityを得るため腫瘍移植後腹水の増加を見とどけた上、早期に移植マウスの腹腔から採取して実験に用いた。腫瘍の移植は、皮下移植では生存期間のバラツキが大きいためすべて腹腔内移植とし、腹腔から採取した腫瘍細胞をRPMI-1640, pH 7.4 (日水製薬K.K.)で3回洗浄し、trypan blue色素排除試験で生細胞 1×10^7 個/mlに調製し、その腫瘍細胞浮遊液0.2mlをそれぞれ58-8 (IgA), 58-8 (nonprod.)及びMOPC31CはBALB/cに、X5563 (IgG_{2a})及びX5563 (nonprod.)はC3H/Heに26G (直径0.45mm)の皮内針を用いて腹腔内に注射した。

Ⅳ. 血清免疫グロブリン及びC3量の定量

1. 採血

腫瘍移植前及び移植後腫瘍死の起こるまで、1週間間隔で後眼窩静脈叢から約0.5ml採血し、室温45分間放置後分離した血清を測定時まで-20°Cにストックした。

2. 抗血清

IgA, IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgM 5種類のマウス血清免疫グロブリンとマウスの補体第3成分(C3)に対する抗血清は、金沢大学がん研究所分子免疫部でウサギに免疫して作製検定された特異抗血清²⁵⁾を使用した。

3. 一元放射状免疫拡散法

IgA, IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgM, C3の各血清成分の定量は、上記特異抗血清を用いたMancini²⁶⁾の一元放射状免疫拡散法で行った。

1) ペロナール緩衝液 (pH 8.6, $\mu = 0.05$) の調整

5.5, ジェチルバルビツール酸ソーダ5.15g及び5.5, ジェチルバルビツール酸0.92gを1l三角コルベンに入れ、精製水500mlを加え水浴加温し完全に溶解させpH 8.6, $\mu = 0.05$ の緩衝液を作り、抗体寒天板用緩衝液とした。

2) 抗体寒天板の作成

三角コルベンに上記ペロナール緩衝液50ml、精製水50mlとアガロースA-37 (半井化学薬品K.K. 京都)を2g加え、100°Cで完全に溶解させた後5mlづつ中試験管内に分注し、56°Cの恒温槽に保つ。上記特異抗血清も同時に56°Cに保温しておき、あらかじめ検定した至適量 (抗IgA 1.0 ml, 抗IgG₁ 0.2 ml, 抗IgG_{2a} 0.5 ml, 抗IgG_{2b} 0.5 ml, 抗IgM 0.5 ml, 抗C3 1.0 ml)をそれぞれアガロース液の入っている中試験管内に加え、あわ立てないように注意しながらよく攪拌し、抗血清含有アガロース溶液を作る。次いで直ちにこの抗血清含有アガロース溶液をU字フレームをはさんでブルドッククリップでとめた2枚のガラス板(6.5 × 10cm)の中に注入し、溶液がゲル化した後一方のガラス板をはぎ取って1 × 45 × 90mmの各種抗体寒天板を作成した。

3) 被検血清注入及び沈降輪測定

上記の各種抗体寒天板に、直径2mmの孔を吸引器で等間隔に18個あけ、それぞれの孔に10 μ l用のマイクロシリンジ(Hamilton Co. Whittier, Calif)を用い正確に2 μ lづつ標準血清及び被検血清を注入した。血清注入終了後抗体寒天板を湿箱内に水平に置き、室温下48時間反応させた後脱蛋白、乾燥し、アミノブラック10B染色液(アミノブラック10B 6.0g, メタノール

450 ml, 酢酸 100 ml, 精製水 450 ml) で 15 分間染色した。次いで余分の色素を 5% の酢酸液で脱色し, 乾燥後それぞれの沈降輪の直径を肉眼で 0.1mm の精度まで正確に測定した。この様にして測定した値を基礎に, 被検血清中のそれぞれ目的とする免疫グロブリン及び C3 量の算定は, 標準血清での沈降輪直径を自乗して作成したそれぞれの標準直線より算定した。標準血清には, 6 ヶ月齢の BALB/c プール血清 (IgA 646 μ g/ml, IgG₁ 809 μ g/ml, IgG_{2a} 474 μ g/ml, IgG_{2b} 230 μ g/ml, IgM 131 μ g/ml, C3 54 μ g/ml) を用いた。

V. 統計検定

上記の方法で定量した 5 種類の免疫グロブリン及び C3 値の腫瘍移植前の値は, それぞれの実験群ごとに平均値 \pm 標準偏差値 (μ g/ml) で示した。また, これらの実験群の経時的変動は, 実験群内の個々のマウスの腫瘍移植 (対照群では RPMI-1640 のみを注射した) 前の値をそれぞれ 100 パーセントとして (各表及び図での 0 週の値), その前値に対する個々のマウスの経過をパーセントで計算し, 平均値 \pm 標準偏差値 (%) で示した。

形質細胞腫瘍移植後の免疫グロブリン及び C3 量の低下ないし増加の有意検定は, 正常マウスにおいても発育に伴い経時的に免疫グロブリン^{19)~20)}, C3 値²⁷⁾の変動が起こるため, それぞれに対応する系の同月齢正常対照マウスとの比較で行い, t 検定での 5% 以下の危険率をもって有意と判定した。

形質細胞腫瘍移植マウスの末期血清免疫グロブリン及び C3 値の変動の有意検定には, 被検定群の個々のマウスの生存最終週の値を用い, 比較に用いた対照マウスの値はそれに対応する週の値を用いた。ただし, 被検定群内で個々のマウスの死亡時期に 1 週以上のずれが生じた場合には, 対照マウスの値は被検定群で最初の死亡が始まった週と同じ週の値を用いた。

形質細胞腫瘍の M 成分産生能の有無による residual gamma への影響の差異は, 58-8 (IgA) と 58-8 (nonprod.), X5563 (IgG_{2a}) と X5563 (nonprod.) の間でそれぞれの宿主の末期血清免疫グロブリン 5 種類について互いに比較し, t 検定でその有意差を検討した。

さらに, 形質細胞腫瘍移植後の宿主の生存期間とその免疫グロブリン及び C3 値の変動様式との関係を, 長期生存群と早期死亡群との比較で検討を加えた。

結 果

I. BALB/c 発生形質細胞腫瘍移植後の宿主血清免疫

グロブリン及び C3 量の変化

1. 対照 BALB/c (Table 1, Fig.1)

RPMI-1640 のみを 0.2 ml 腹腔内注射した対照 BALB/c では, IgA, IgG_{2a}, IgG_{2b} の経時的な増加が認められ, 4 週時にそれらは有意の増加を示した。IgM もやはり軽度の増加傾向を示したが, IgG₁ と共に 4 週時には有意の変動を認め得なかった。C3 量は 4 週時にはやや減少した。

2. MOPC31C (Table 2, Fig.2)

MOPC31C 移植後, 14 日目頃より腹水を認め始めた。後述する他の腫瘍移植の場合よりは著明でなく, 死後解剖では腹膜に大小多数の腫瘤形成を認めた。宿主血清免疫グロブリン量の変化では, M 成分である IgG₁ の増加は腹水の出現と平行して 2 週以後に急速に起こり, 死亡し始める 3 週目には 234.1% と腫瘍移植前値の 2 倍以上に増加した。residual gamma では, IgG_{2a}, IgG_{2b} が末期には Table 2 の 4 週時の () 内の値で示すように, それぞれ 80.1%, 74.4% と対照 BALB/c (Table 1) に比較して有意に低下したが, IgA, IgM では有意の低下を認め得なかった。免疫グロブリン及び C3 値の経時的変動で興味深いのは, 腫瘍移植後 1 週目の IgM, C3 量の増加傾向があることで, これは宿主の MOPC31C に対する免疫反応の存在を思わせる。C3 は末期には減少傾向を示した。

3. 58-8 (IgA) (Table 3-1, 3-2, Fig.3-1, 3-2)

58-8 (IgA) 移植群は, 腫瘍移植後 8 日ほどで腹水が認められ 3 週以内に腫瘍死する早期死亡群 (Table 3-1, Fig.3-1) と, 腹水増加が著明でなく 3 週以上生存する長期生存群 (Table 3-2, Fig.3-2) とに分けて免疫グロブリン及び C3 量の経時的変化を検討した。

早期死亡群では, 1 週以後 M 成分である IgA の急速な増加が認められ, 2 週目には 595.8% と腫瘍移植前値のほぼ 6 倍に増加した。これと逆に, residual gamma 量は経時的に低下し, 末期にはすべての免疫グロブリンクラスで対照 BALB/c (Table 1) に比して有意の低下を示した (Table 3-1)。特に IgG₁ の末期の低下は著しく, 腫瘍移植前値のほぼ 1/3 量に著減した。C3 量も腫瘍の増殖とともに減少し, 末期には有意の低下を認めた。

長期生存群 (Table 3-2, Fig.3-2) では, 腫瘍移植後の M 成分 (IgA) の増加は緩く, 早期死亡群ではすべて死亡している 3 週目でも IgA 量は 202.7% と腫瘍移植前値のほぼ 2 倍にしか達せず, 早期死亡群とは有意の差を示した。腫瘍移植後の residual gamma 量

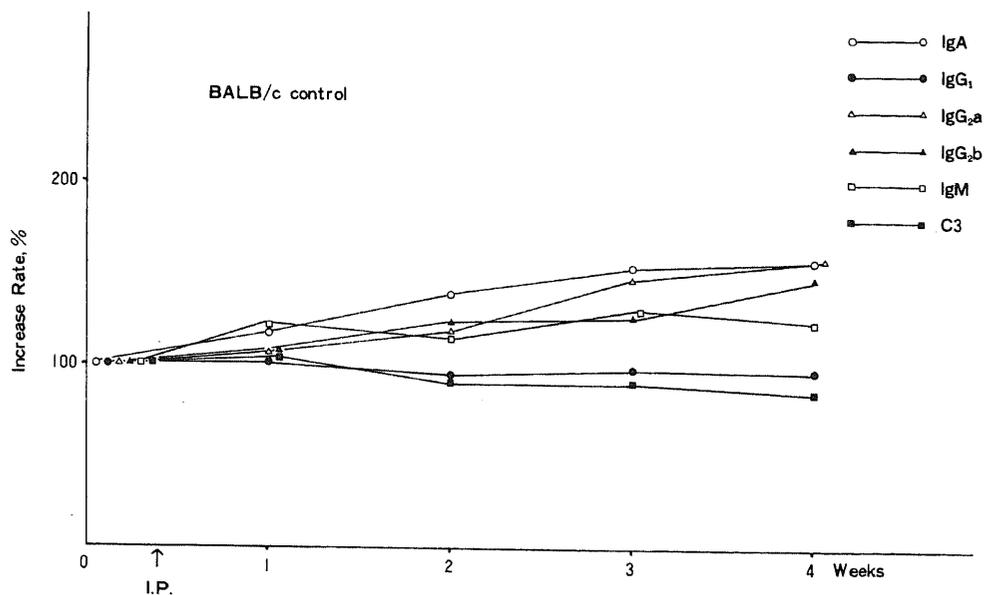


Fig.1 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in control BALB/c mice which were injected i. p. with RPMI-1640 culture medium alone.

Table 1. Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in control BALB/c mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
Control BALB/c	IgA	100 (240.3 ± 87.9)	116.6 ± 26.9	138.5 ± 40.7	152.9 ± 36.5	156.3 ± 38.6*
	IgG ₁	100 (923.9 ± 318.7)	101.3 ± 9.6	94.8 ± 8.8	97.8 ± 10.6	96.4 ± 16.3
	IgG _{2a}	100 (238.4 ± 101.2)	106.8 ± 11.0	118.4 ± 12.0	147.5 ± 24.7	157.6 ± 18.1**
	IgG _{2b}	100 (227.2 ± 95.5)	107.4 ± 20.0	122.8 ± 17.7	126.9 ± 18.6	147.0 ± 40.6*
	IgM	100 (173.4 ± 52.5)	121.1 ± 16.9	114.3 ± 15.6	129.3 ± 18.3	122.7 ± 28.9
	C3	100 (57.9 ± 6.6)	104.1 ± 6.6	90.1 ± 13.4	90.3 ± 13.2	85.0 ± 11.4*
		(5) ^a	(5)	(5)	(5)	(5)

M ± S.D.: mean ± standard deviation

()^a: number of mice

*: 0.01 < P < 0.05

** : p ≤ 0.01

Table 2. Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in MOPC31C plasmacytoma-bearing BALB/c mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
		(M ± S.D. μ g/ml)	M ± S.D. %	M ± S.D. %	M ± S.D. %	M ± S.D. %
MOPC31C	IgA	100 (270.0 ± 135.0)	127.2 ± 26.3	131.3 ± 42.3	137.4 ± 65.7	133.7 ± 7.3 (104.2 ± 31.3) ^b
	IgG ₁	100 (531.5 ± 275.9)	125.7 ± 30.9	136.0 ± 44.8	234.1 ± 107.2*	208.3 ± 74.9 (229.2 ± 106.7)*
	IgG _{2a}	100 (423.3 ± 157.5)	120.9 ± 25.6	116.0 ± 47.4	98.1 ± 47.8	100.2 ± 27.7 (80.1 ± 28.7)*
	IgG _{2b}	100 (272.6 ± 89.2)	120.4 ± 18.5	96.9 ± 18.5	82.6 ± 17.5**	65.3 ± 4.5 (74.4 ± 16.3)**
	IgM	100 (148.0 ± 41.1)	203.2 ± 112.9	192.3 ± 111.5	123.3 ± 30.8	63.7 ± 24.9 (94.8 ± 44.0)
	C3	100 (65.0 ± 16.5)	115.3 ± 15.3	91.2 ± 18.4	82.8 ± 17.5	61.4 ± 6.4 (70.4 ± 17.2)
		(6) ^a	(6)	(6)	(6)	(3)

M ± S.D.: mean ± standard deviation

()^a: number of mice

()^b: Ig and C3 levels (%) respectively, in the terminal stage of 6 mice

* : 0.01 < P < 0.05

** : p ≤ 0.01

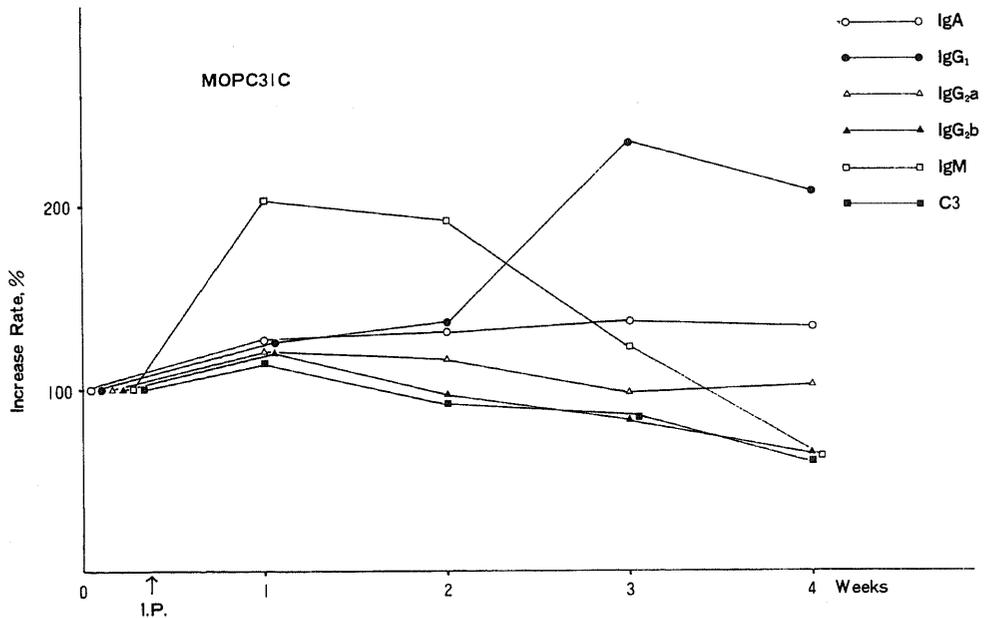


Fig.2 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in MOPC31C plasmacytoma-bearing BALB/c mice. 2×10^6 MOPC31C tumor cells were injected i. p. per mouse.

Table 3-1 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in 58-8 (IgA) plasmacytoma-bearing BALB/c mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
58-8 (IgA)	IgA	100 (408.3 ± 157.0)	M ± S.D. % 172.0 ± 40.8	M ± S.D. % 595.8 ± 210.9**		
	IgG ₁	100 (673.9 ± 189.3)	77.8 ± 18.1	32.4 ± 13.9**		
	IgG _{2a}	100 (464.5 ± 152.8)	87.3 ± 15.4	42.8 ± 13.7**		
	IgG _{2b}	100 (378.8 ± 61.7)	90.4 ± 18.3	78.3 ± 15.3**		
	IgM	100 (190.5 ± 94.3)	109.1 ± 66.9	56.8 ± 52.7*		
	C3	100 (69.3 ± 15.5)	89.3 ± 23.6	67.1 ± 16.0*		
		(9) ^a	(9)	(9)		

M ± S.D.: mean ± standard deviation

()^a: number of mice

*: 0.01 < P < 0.05

** : p ≤ 0.01

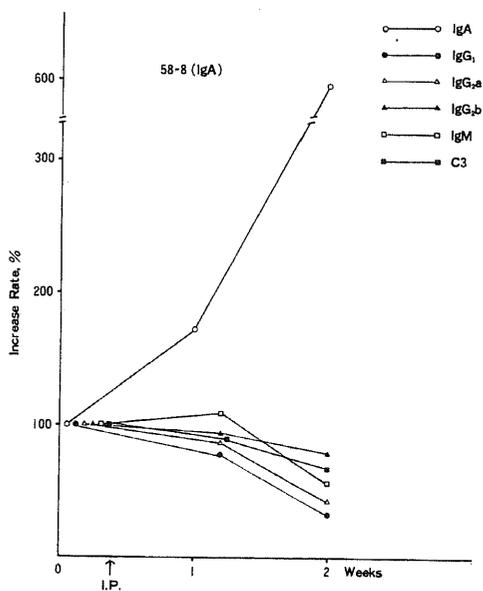


Fig.3-1 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in 58-8 (IgA) plasmacytoma-bearing BALB/c mice. Mice were injected i. p. 2×10^6 tumor cells.

の経時的变化では、腫瘍の増殖に従ってすべて低下傾向を示したが早期死亡群よりは緩く、対照BALB/cとの比較では3週目でIgG₁、IgG_{2a}のみが有意の低下を示した (Table 3-2). IgMは腫瘍移植後1週目に軽度増加し以後減少傾向を示したが、他の免疫グロブリンクラスよりはその程度は少なかった。C3量はIgMと同様1週目に軽度の増加傾向を認めたが、早期死亡群で認めた腫瘍増殖に伴っての低下現象は認められず、両群のC3量を2週目で比較すると有意 (0.01 > p > 0.005) に長期生存群が高値を保っていた。

この様に、早期死亡群と長期生存群では血清免疫グロブリン及びC3値の経時的変動に差異が認められ、これらの経時的検討は宿主の予後判定に役立つものと思われる。

4. 58-8 (nonprod.) (Table 4-1, 4-2, Fig.4-1, 4-2)

58-8 (nonprod.) 移植群は、平均11日ほどで腹水が出現し3~4週以内にほとんど腫瘍死したが (Table 4-1, Fig.4-1)、少数例に腹水が著明でなく4週以上生存したものは長期生存群 (Table 4-2, Fig.4-2) として別に扱った。

早期死亡群では、腫瘍移植後IgM及びC3量は1週目に軽度の増加傾向を示したが他の免疫グロブリン

Table 3-2 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in 58-8 (IgA) plasmacytoma-bearing BALB/c mice (long-lived group).

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
58-8 (IgA) long lived group	IgA	100 (M±S.D. μg/ml) (392.1 ± 126.6)	M±S.D. % 133.0 ± 31.5	M±S.D. % 172.0 ± 67.4	M±S.D. % 202.7 ± 71.5	N. D.
	IgG ₁	100 (736.2 ± 258.1)	104.6 ± 15.3	75.4 ± 17.6	61.0 ± 25.7*	N. D.
	IgG _{2a}	100 (399.2 ± 183.5)	103.0 ± 19.4	79.2 ± 25.2	68.6 ± 20.9**	N. D.
	IgG _{2b}	100 (305.0 ± 127.4)	100.7 ± 6.5	75.4 ± 28.7	93.2 ± 45.0	N. D.
	IgM	100 (194.9 ± 50.0)	112.8 ± 16.5	91.0 ± 32.4	86.4 ± 28.2	N. D.
	C3	100 (59.0 ± 17.1)	107.1 ± 7.6	99.8 ± 18.7	101.1 ± 21.4	N. D.
		(5) ^a	(5)	(5)	(5)	(3)

M ± S.D.: mean ± standard deviation

N. D.: not done

()^a: number of mice

*: 0.01 < P < 0.05

** : p ≤ 0.01

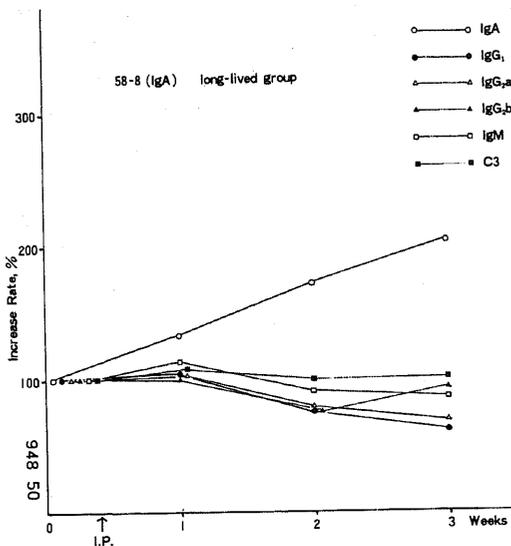


Fig.3-2 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in 58-8 (IgA) plasmacytoma-bearing BALB/c mice (long-lived group). Mice were injected i. p. with 2×10^8 tumor cells.

ラスは低下傾向を示し、特に IgA の低下は著しく、末期には 25.3% と腫瘍移植前値の 1/4 量に低下した。他のクラスの免疫グロブリンも末期には対照 BALB/c (Table 1) に比し有意の低下を示したが、C3 値には有意の変化を認めなかった (Table 4-1, Fig.4-1)。

長期生存群でも、腫瘍移植後 1~2 週目には IgM 及び C3 量の増加を認めたが、早期死亡群よりもさらにそれは著明であり、それぞれのピーク時には腫瘍移植前値に比し有意に増加した。他の免疫グロブリンクラスでは、IgA, IgG₁, IgG_{2a} が末期には有意に低下し、特に IgG₁ では 29.5% と著減を示した。しかし IgG_{2b}, IgM ではその減少は緩く、対照 BALB/c に比し有意の低下は認め得なかった。C3 値は、4 週時でも有意の高値を保っており、早期死亡群とは明らかな差異を示した (Table 4-2, Fig.4-2)。

早期死亡群と長期生存群を 2 週目の IgM 及び C3 値で比較検討すると、長期生存群ではいずれも有意の高値を保っており、IgM 及び C3 値の予後推定上での重要性が示唆された。

さらに、形質細胞腫の M 成分産生能の有無による宿主 residual gamma への影響の差異を検討するため、58-8 (IgA) (Table 3-1) と 58-8 (nonprod.) (Table 4-1) の末期での M 成分 (IgA) 以外の免疫グロブリンクラスの低下程度を比較検討したところ、

Table 4-1 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in 58-8 (nonprod.) plasmacytoma-bearing BALB/c mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
58-8 (nonprod.)	IgA	100 (480.0 ± 200.3) %	57.4 ± 15.4	37.7 ± 19.5**	23.8 ± 13.0** (25.3 ± 12.6) ^b	
	IgG ₁	100 (845.4 ± 346.3)	88.2 ± 34.1	53.3 ± 16.5**	25.9 ± 6.2 (39.4 ± 19.9)**	
	IgG _{2a}	100 (412.9 ± 150.4)	81.5 ± 26.9	52.7 ± 17.7**	32.5 ± 5.3 (38.1 ± 9.3)**	
	IgG _{2b}	100 (288.9 ± 48.8)	103.9 ± 27.2	72.2 ± 36.3*	46.0 ± 21.3 (57.4 ± 33.4)**	
	IgM	100 (148.8 ± 69.4)	120.0 ± 36.3	67.9 ± 18.6**	32.3 ± 8.7 (45.5 ± 19.4)**	
	C3	100 (58.8 ± 9.7)	113.9 ± 22.8	98.7 ± 24.8	84.1 ± 27.8 (90.8 ± 27.1)	
		(8) ^a	(8)	(8)	(4)	

M ± S.D. : mean ± standard deviation

* : 0.01 < P < 0.05

()^a : number of mice

** : P ≤ 0.01

()^b : Ig and C3 levels (%) respectively, in the terminal stage of 8 mice

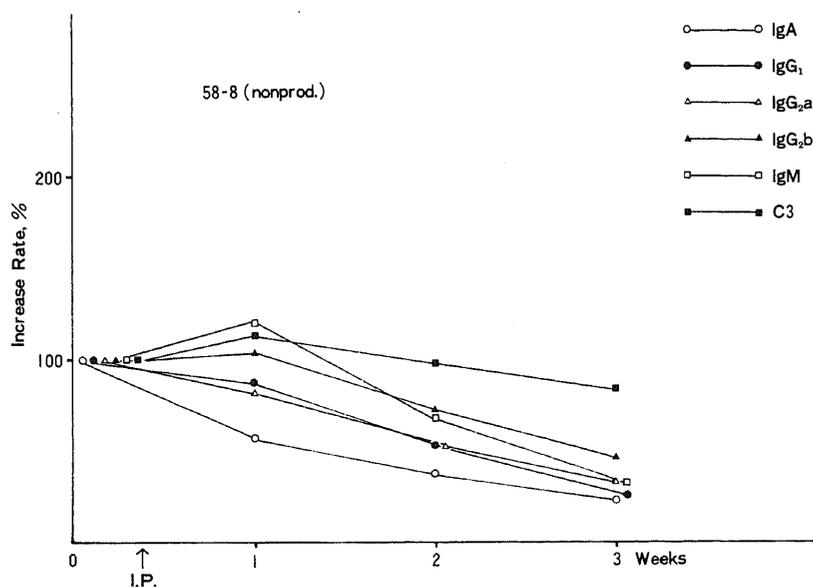


Fig.4-1 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in 58-8 (nonprod.) plasmacytoma-bearing BALB/c mice. 2×10^6 tumor cells were injected i. p. per mouse.

Table 4-2 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in 58-8 (nonprod.) plasmacytoma-bearing BALB/c mice (long lived group).

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
58-8 (nonprod.) long lived group		% (M ± S.D. µg/ml)	M ± S.D. %	M ± S.D. %	M ± S.D. %	M ± S.D. %
	IgA	100 (646.0 ± 38.8)	59.1 ± 9.1	47.4 ± 2.7	41.6 ± 15.0	44.5 ± 17.9*
	IgG ₁	100 (740.2 ± 68.8)	86.6 ± 2.6	82.8 ± 37.8	45.5 ± 13.5	29.5 ± 17.5**
	IgG _{2a}	100 (527.4 ± 120.6)	75.6 ± 20.9	61.4 ± 10.2	46.4 ± 6.9	34.3 ± 0.7**
	IgG _{2b}	100 (265.7 ± 70.2)	119.7 ± 17.4	119.7 ± 17.4	115.0 ± 5.6	78.4 ± 9.9
	IgM	100 (123.8 ± 12.4)	141.9 ± 0.6	111.5 ± 3.8	105.1 ± 2.7	86.4 ± 9.9
	C3	100 (51.8 ± 2.2)	145.2 ± 14.8**	163.7 ± 3.7**	154.8 ± 26.8*	148.0 ± 26.0**
		(2) ^a	(2)	(2)	(2)	(2)

M ± S.D.: mean ± standard deviation

()^a: number of mice

*: 0.01 < P < 0.05

**: p ≤ 0.01

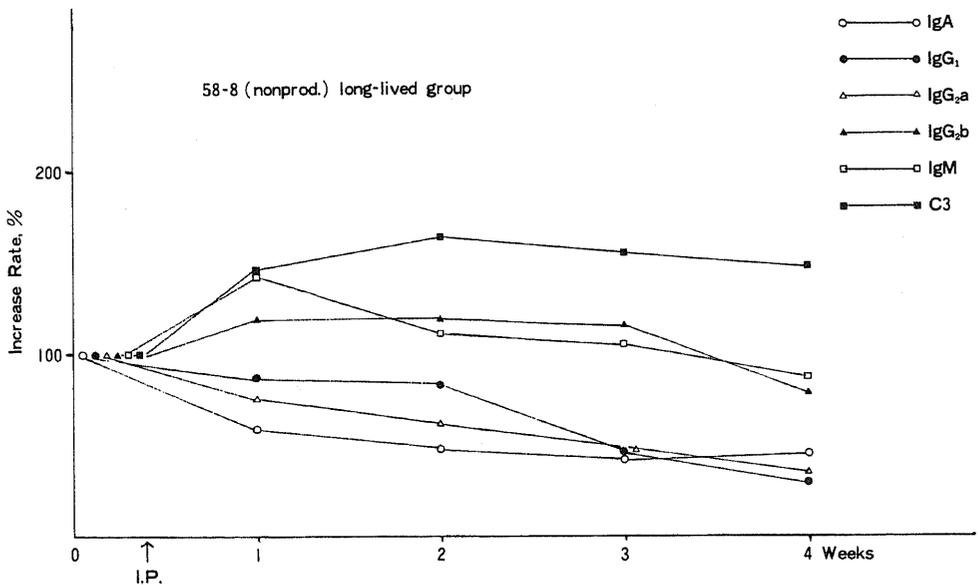


Fig.4-2 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in 58-8 (nonprod.) plasmacytoma-bearing BALB/c mice (long-lived group). 2×10^8 tumor cells were injected i. p. per mouse.

Table 5 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in control C3H/He mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
		(M±S.D. μ g/ml)	M±S.D. %	M±S.D. %	M±S.D. %	M±S.D. %
Control C3H/He	IgA	100 (204.8 ± 62.0)	118.5 ± 16.0	124.4 ± 19.0	142.7 ± 10.0**	
	IgG ₁	100 (1351.0 ± 398.8)	104.3 ± 5.2	108.6 ± 14.0	109.7 ± 13.5	
	IgG _{2a}	100 (617.3 ± 74.3)	106.9 ± 5.0	108.0 ± 8.6	110.5 ± 5.7**	
	IgG _{2b}	100 (382.5 ± 38.4)	101.2 ± 5.3	104.4 ± 17.5	97.8 ± 11.4	
	IgM	100 (245.0 ± 48.5)	103.6 ± 3.8	111.3 ± 12.3	113.5 ± 14.5	
	C3	100 (60.6 ± 11.1)	106.1 ± 13.2	106.6 ± 17.2	110.9 ± 11.2	
		(6) ^a	(6)	(6)	(6)	

M ± S.D. : mean ± standard deviation

()^a : number of mice

** : $p \leq 0.01$

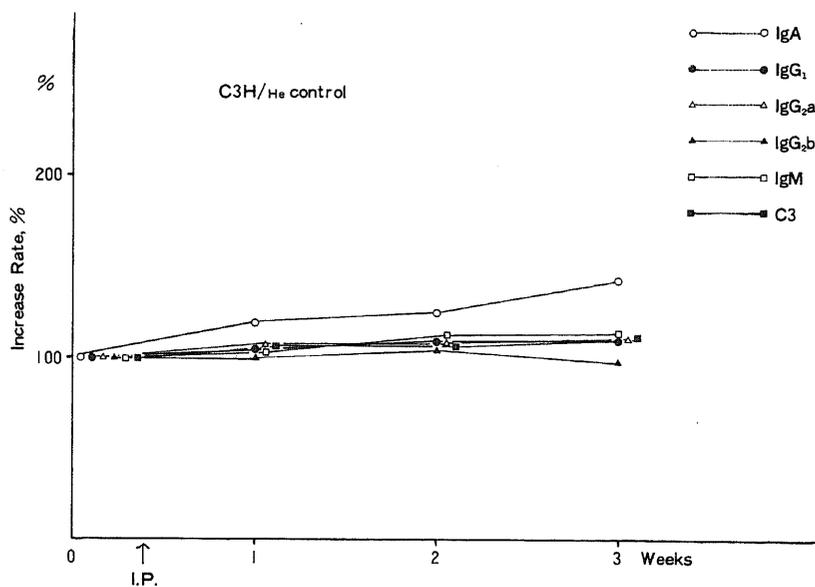


Fig.5 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in control C3H/He mice which were injected i. p. with RPMI-1640 culture medium alone.

Table 6 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in X5563 (IgG_{2a}) plasmacytoma-bearing C3H/He mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
X5563 (IgG _{2a})	IgA	100 (303.0 ± 85.3)	100.5 ± 10.9	107.2 ± 21.4	70.3 ± 13.5**	
	IgG ₁	100 (1113.2 ± 438.5)	109.0 ± 23.1	94.4 ± 14.7	59.4 ± 12.6**	
	IgG _{2a}	100 (429.0 ± 129.6)	106.0 ± 9.3	136.8 ± 54.4	191.9 ± 136.4	
	IgG _{2b}	100 (383.4 ± 118.9)	111.4 ± 12.3	109.1 ± 44.5	66.6 ± 23.5*	
	IgM	100 (175.2 ± 24.4)	131.0 ± 22.6*	117.9 ± 18.2	79.2 ± 17.2**	
	C3	100 (60.4 ± 11.9)	129.2 ± 30.8	105.9 ± 17.1	73.9 ± 15.8**	
		(7) ^a	(7)	(7)	(7)	

M ± S.D.: mean ± standard deviation

()^a: number of mice

* : 0.01 < P < 0.05

** : p ≤ 0.01

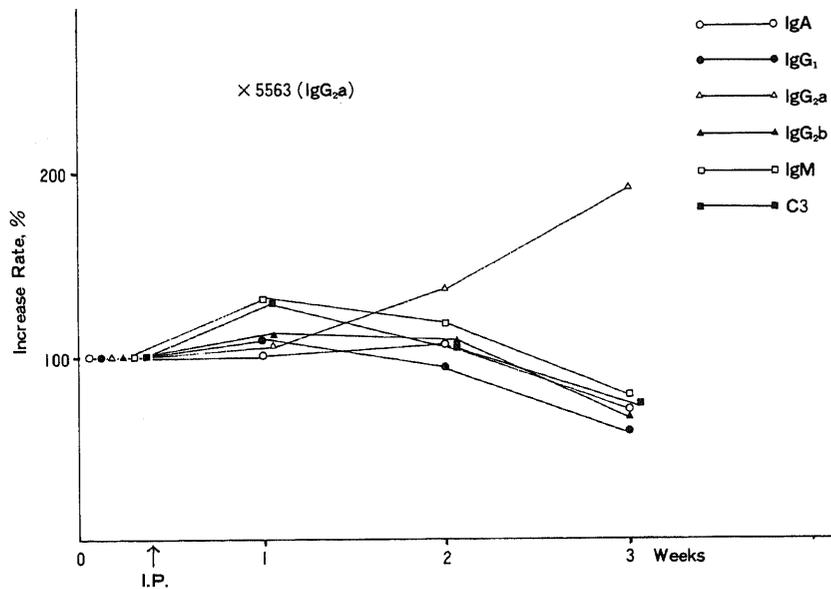


Fig.6 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in X5563(IgG_{2a}) plasmacytoma-bearing C3H/He mice. Mice were injected i. p. with 2×10^6 tumor cells.

Table 7 Dynamic changes in serum immunoglobulin and complement levels in X5563 (nonprod.) plasmacytoma-bearing C3H/He mice.

Experimental Group	Immunoglobulin Class & Complement	Time of Bleeding (Weeks)				
		0	1	2	3	4
X5563 (nonprod.)	IgA	100 (303.0 ± 85.3)	99.4 ± 9.7	64.9 ± 25.0	59.5 ± 21.7 ** (52.1 ± 23.3) ^b	
	IgG ₁	100 (668.2 ± 394.0)	102.9 ± 22.9	75.2 ± 38.8	62.8 ± 24.6 (59.3 ± 22.3)**	
	IgG _{2a}	100 (389.8 ± 153.2)	94.6 ± 17.1	84.2 ± 33.3	71.6 ± 18.2 (67.3 ± 16.8)**	
	IgG _{2b}	100 (347.1 ± 89.2)	96.2 ± 20.8	71.7 ± 12.6	59.4 ± 13.5 (59.6 ± 12.1)**	
	IgM	100 (222.6 ± 38.3)	110.7 ± 22.2	61.2 ± 13.6	44.9 ± 7.5 (44.5 ± 6.3)**	
	C3	100 (70.2 ± 12.7)	92.2 ± 15.6	80.5 ± 16.7	64.8 ± 9.2 (65.3 ± 9.5)**	
		(7) ^a	(7)	(7)	(5)	

M ± S.D.: mean ± standard deviation

* : 0.01 < P < 0.05

()^a: number of mice

** : p ≤ 0.01

()^b: Ig and C3 levels (%) respectively, in the terminal stage of 7 mice

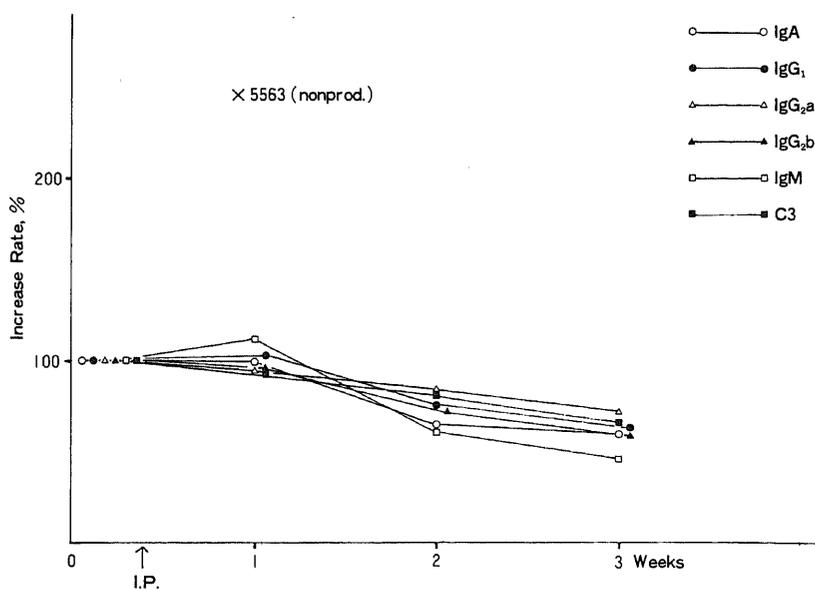


Fig.7 Dynamic changes in serum immunoglobulin and C3 levels in X5563 (nonprod.) plasmacytoma-bearing C3H/He mice. Mice were injected i. p. with 2×10^6 tumor cells.

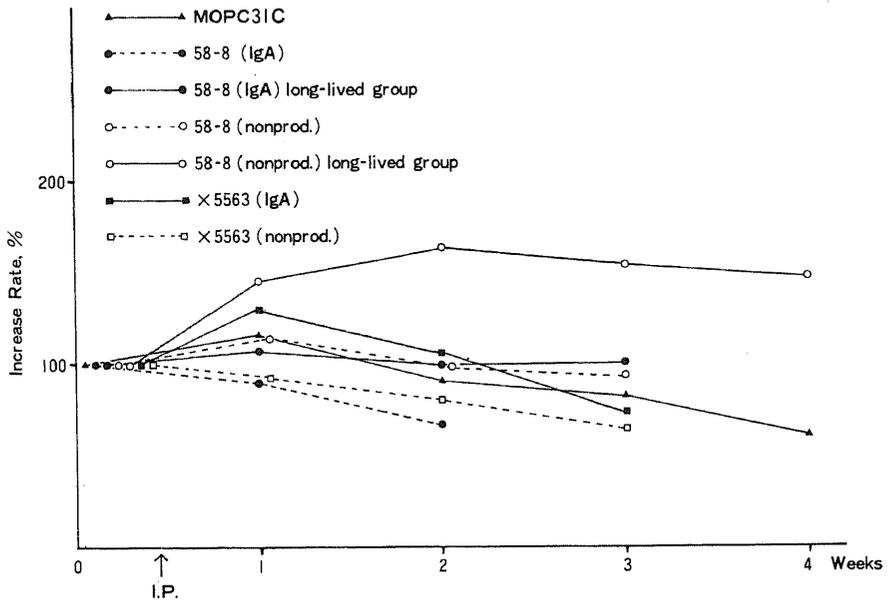


Fig. 8 Dynamic changes in complement (C3) levels observed in plasmactoma-bearing BALB/c and C3H/He mice. Each early-died groups (-----) were compared with long-lived groups (—) respectively.

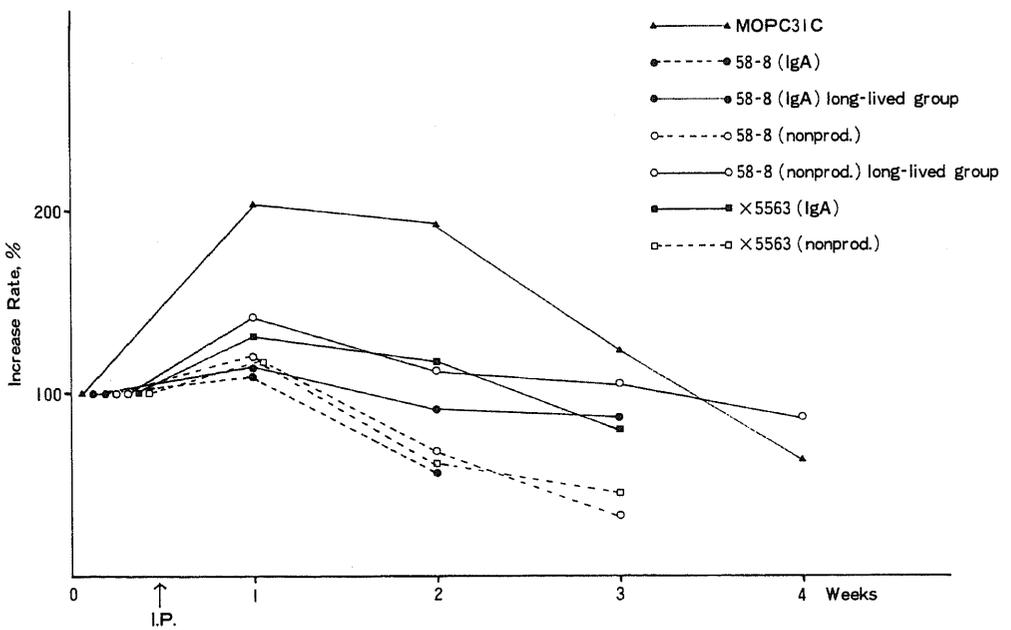


Fig. 9 Dynamic changes in IgM levels observed in plasmacytoma-bearing BALB/c and C3H/He mice. Each early-died groups (-----) were compared with long-lived groups (—) respectively.

IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgM のすべてのクラスで両群に有意の差は認め得なかった。

II. C3H/He 発生形質細胞腫移植後の宿主血清免疫グロブリン及び C3 量の変化

1. 対照 C3H/He (Table 5, Fig.5)

対照 BALB/c と同様、RPMI-1640 のみを 0.2 ml 腹腔内注射した対照 C3H/He では、IgA, IgG_{2a}, IgM の経時的な増加傾向を認め、3 週時には IgA と IgG_{2a} で 0 週に比し有意の増加を示した。C3 量は 3 週時に軽度の増加傾向を示した。

2. X5563 (IgG_{2a}) (Table 6, Fig.6)

X5563 (IgG_{2a}) 移植群は、腫瘍移植後約 12 日目頃より腹水が認められ、4 週以内にすべて腫瘍死した。M 成分である IgG_{2a} は腫瘍移植後 1 週目より急速に増加し始め、3 週目には 191.9% と移植前値の 2 倍程に増加した (Table 6)。他のクラスの免疫グロブリン、C3 値はこれとは逆に末期にはすべて対照 C3H/He (Table 5) に比し有意に低下し、特に IgG₁ は 59.4% とその低下程度が大であった (Table 6)。腫瘍移植後の IgM 及び C3 量の 1 週目の増加はやはりこの場合にも認められ、腫瘍移植前値 (0 週) に比較すると、IgM, C3 値共に有意の高値を示した。特に IgM では対照 C3H/He との比較でも有意に増加を示し、X5563 (IgG_{2a}) の場合においても宿主の腫瘍細胞への一次免疫反応の存在を窺わせた。

3. X5563 (nonprod.) (Table 7, Fig.7)

X5563 (nonprod.) 移植群は、移植後約 10 日目頃より腹水が認められ、腫瘍死は X5563 (IgG_{2a}) 群より 1 週程早く起こり始め、4 週以内にすべて腫瘍死した。腫瘍移植後の免疫グロブリン量の変化では、1 週目に IgM の軽度の増加傾向を認めたが以後は他の免疫グロブリンクラスと同様低下傾向を見せ、3 週目の末期にはすべての免疫グロブリンクラスが対照 C3H/He (Table 5) に比し有意に低下した (Table 7)。C3 値も、免疫グロブリンと同様末期には有意の低下を示した。

形質細胞腫の M 成分産生能有無による宿主 residual gamma への影響の差異を検討するため、X5563 (IgG_{2a}) と X5563 (nonprod.) 移植群間で末期の residual gamma の低下度を比較すると、比較的早期に死亡した X5563 (nonprod.) 移植群で IgM がより低下していた場合を除き、他の免疫グロブリンクラスでは両群にまったく有意の差を認めず、58-8 (IgA) と 58-8 (nonprod.) の比較で認めたと同様の結果を得た。

考 察

多発性骨髄腫 (M.M.) の患者では、単一の免疫グロブリンである M 成分を多量に血清中に認めるが、他の正常血清免疫グロブリン (residual gamma) 量は特異的に低下しており¹⁾⁻⁴⁾、液性免疫能の抑制と共に M.M. の最も多い死因である重篤な細菌感染症の原因の一つとなっている⁴⁾⁷⁾⁻⁹⁾。この二次的免疫不全の状態は、M.M. と同様に血清中への M 成分の出現で臨床上その鑑別で常に問題となる benign monoclonal gammopathy では認められないことから、抗体産生系のいわゆる B リンパ系の悪性腫瘍²⁾⁸⁾²⁹⁾ に特異的な現象と思われる。

この二次的免疫不全の発現機構について、Lindström ら³⁰⁾ は M.M. の患者では surface Ig を持つ B リンパ球の絶対数の低下があり、benign monoclonal gammopathy ではその減少を認めないことからこれを重要視しているが、B リンパ球には surface Ig のみでは証明されない population もあり、補体に対するレセプター、Fc 部分に対するレセプターを持つ B リンパ球の検討もさらに必要と思われる。また、彼らは M.M. が化学療法により remission に入った時には M.M. の B リンパ球数は正常化する結果を得ているが、臨床的にはこの様な時にも residual gamma の低下が続いていることが多く、二次的免疫不全の発現には他の要因も考える必要がある。

マウスの実験的形質細胞腫はヒトの M.M. と多くの点で共通点を有しており¹⁵⁾⁻¹⁷⁾、これを用いて今までに M.M. に伴う二次的免疫不全への形質細胞腫由来の液性因子³¹⁾、RNA³²⁾⁻³⁴⁾、あるいは細胞の分裂成熟をフィードバック的に抑制する chalones³⁵⁾³⁶⁾ の関与などが指摘され、形質細胞腫担癌宿主での抗体産生能の低下については多くの研究報告がなされてきた³⁷⁾⁻⁴⁰⁾。しかし、形質細胞腫担癌宿主の血清免疫グロブリン量への影響についての報告は少なく、免疫グロブリンクラスごとの検討は Fenton ら⁴¹⁾ が報告しているにすぎない。彼らは、形質細胞腫移植により宿主の residual gamma は程度の差はあれ末期には低下することを認め、その程度と M 成分の免疫グロブリンクラスとは関連を認めなかった。

われわれも、ヒトの M.M. に特異的な residual gamma の低下現象の機構解明の一環として、BALB/c と C3H/He 発生の M 成分産生型及び M 成分非産生型形質細胞腫を用い、腫瘍移植後の宿主血清免疫グロブリン値の経時的な変化を IgA, IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgM 5 つの免疫グロブリンクラスで検討し、形質細胞

腫瘍マウスでもヒトの M.M. と同様、腫瘍の M 成分産生能の有無にかかわらず正常血清免疫グロブリン値が polyclonal に低下することを見出した (Table 3-1, 4-1, 6, 7, Fig.3-1, 4-1, 6, 7).

われわれが実験に用いた M 成分非産生型形質細胞腫 58-8 (nonprod.) と X5563 (nonprod.) は、それぞれ M 成分産生型形質細胞腫である 58-8 (IgA), X5563 (IgG_{2a}) 由来の変異株であり、それぞれ original の腫瘍と residual gamma の低下度に有意の差を認めなかったことは、この現象への M 成分のフィードバック的直接関与性³⁹⁾を否定し、これらの腫瘍が抗体産生系細胞由来の悪性腫瘍であるために生ずる他の液性因子及び細胞性因子の検索の必要性を示す結果を示した。

もちろん、形質細胞腫移植後の宿主マウスの血清免疫グロブリン値の低下現象を考える時、急速に増加した M 成分も末期には低下し、residual gamma の低下もその免疫グロブリンクラスによって異なるなど (Table 2, Fig.2), 宿主の免疫グロブリンクラスによる産生能の違い (Table 1, Fig.1) と免疫グロブリン catabolism とのバランス、さらにマウスの肝癌 MH134 でも腫瘍増殖の急速な時には血清免疫グロブリン値が低下するという知見⁴²⁾などから、腫瘍マウスの消耗という因子も抜きにしては考えられないが、以下の結果は residual gamma 低下への細胞性及び液性因子の関与を窺わせるものである。

すなわち、形質細胞腫移植後の宿主血清免疫グロブリン値の低下程度には免疫グロブリンクラスにより若干の差異が認められ、IgG₁ がよりひどく低下し (Table 3-1, 3-2, 4-2, 6), IgM ではその低下程度が少ない傾向にあったことである (Table 2, 3-1, 3-2, 4-2, 6)。この傾向はそれぞれの絶対値の変動でみると IgG₁ ではその低下が他の免疫グロブリンクラスに比してさらに著明となり、逆に IgM ではその低下程度がより軽度のものとなった。このことは、IgG₁ が T cell 依存性の免疫グロブリンであること^{43)~45)}、IgM が T cell 非依存性で suppressor T cell の影響の少ない免疫グロブリンであること⁴⁶⁾を考えると、形質細胞腫移植マウスに認めた二次的免疫不全には、B cell の量³⁰⁾及び機能的異常⁴⁷⁾の他に T cell の機能的異常⁴⁸⁾が関係し、さらに Broder ら⁴⁹⁾がヒトの M.M. の末梢血に証明した正常 B リンパ球の免疫グロブリン産生能を抑制する suppressor cell と同様の細胞が関与している可能性を示すものである。

他方、われわれは急性白血病と胃癌患者で、その予後と急性期蛋白及び補体値との関連を認めたた

め^{50)~52)}、上記5種類の免疫グロブリンの他に C3 量も経時的に定量し、形質細胞腫移植後の宿主マウスの生存期間との関係を検討したところ、Fig.8 及び Fig.9 で示す様に、比較的長期生存群すなわち、MOPC31C, 58-8 (IgA) long-lived group, 58-8 (nonprod.) long-lived group, X5563 IgG_{2a} 群(すべて実線)では、形質細胞腫移植後1週目に C3 と IgM の増加が認められ、その後の経過もそれぞれに対応する早期死亡群(すべて破線)に比し明らかに高値を保つ結果を認めて、液性因子の関与を予想させた。

われわれの実験室で併行して行われた Ohno ら⁵⁴⁾⁵⁵⁾の観察により、ここで使用した 58-8 (IgA) と 58-8 (nonprod.) には PC.1 抗原と形質細胞腫抗原が細胞表面に存在し、これらの抗原は腫瘍の継代移植過程で変化し、移植 13 代以降の 58-8 (IgA) 及び 36 代以降の 58-8 (nonprod.) では、腫瘍自身が産生する蛋白質(後に徳山ら⁵³⁾により分子量約 17 万の糖蛋白と同定された)により mask され見かけ上消失した様になるが、この "masking protein" を proteinase 処理するとこれらの抗原は細胞表面に抗原量の変化もなく存在していること、さらに X5563 (IgG_{2a}) と X5563 (nonprod.) の腫瘍抗原についても、PC.1 抗原は無いが形質細胞腫抗原がこれらの細胞表面に存在し、抗原量は X5563 (IgG_{2a}) の方が X5563 (nonprod.) より多いことが明らかにされている。Fig.9 で認めた IgM の一過性の増加傾向は、これらの腫瘍抗原に対する宿主の免疫反応の存在^{56)~58)}を示しているものと考えられる。また、腫瘍動物では一般に細胞性免疫能の低下が起こると補体は逆に高値を示すことが多く、補体は宿主の最終的な非特異的防衛反応の役を担っていると考えられていることから⁵⁹⁾、Fig.8 及び Fig.9 で示された IgM と C3 値の経時的変動は、移植された形質細胞腫に対する宿主の特異的及び非特異的な防衛反応の程度を示しており、その反応が強かつ長期に保たれた場合には腫瘍の増殖も抑制され、それだけ宿主の生存期間も長くなったものと考えられる。

形質細胞腫移植宿主にみられる免疫不全の原因として、正常 B cell の表面免疫グロブリンレセプターを変化させる形質細胞腫由来の RNA の関与や、Tanapat-chaiyapong ら³¹⁾が Millipore chamber を用いて証明した形質細胞腫産生の chalone 様液性因子の関与なども考えられるが、今回のわれわれの結果からはさらに抗形質細胞腫抗体 (APS) の存在も無視できない。Harris ら⁶⁰⁾⁶¹⁾は、マウスの形質細胞腫をウサギに免疫して得た APS はマウスのヒツジ赤血球に対する抗体

産生能を抑制し、またヒトの M.M. の培養株をウサギに免疫して得た APS は B cell の pokeweed mitogen への反応性を抑制すると報告していることから、形質細胞腫移植で惹起される APS⁵⁶⁵⁷⁾ も residual gamma の低下に関与している可能性が充分考えられ、現在上述の suppressor cell の問題と共にさらに検索中である。

総 括

ヒトの多発性骨髄腫は、患者血清中に M 成分の増加と、逆に正常血清免疫グロブリン(residual gamma)量の低下を特徴とする。われわれはこの免疫不全の機構を解明するため、BALB/c と C3H/He マウスの M 成分産生型及び M 成分非産生型形質細胞腫を用い、腫瘍移植による宿主の 5 つの免疫グロブリンクラス及び C3 値への影響を経時的に検討し、以下の結果を得た。

1. M 成分産生型及び M 成分非産生型形質細胞腫移植後、腫瘍の増殖に従って IgM 及び M 成分以外のすべての免疫グロブリンクラスで急速な低下が認められた。IgM と C3 は他の免疫グロブリンクラスとは異なり、腫瘍移植後早期には増加傾向を示したが、やはり末期には低下した。

2. residual gamma の低下程度を、M 成分産生型と M 成分非産生型の形質細胞腫担癌マウスで比較すると、両群には有意の差は認められず、M 成分そのものの residual gamma 低下現象へのフィードバック的抑制作用は否定された。

3. residual gamma の低下程度は、5 つの免疫グロブリンクラスの間で若干の差が認められ、IgG₁ はより強く低下し、IgM の低下は少ない傾向を示した。このことは、IgG₁ は T cell 依存性の免疫グロブリンクラスであり、他方 IgM は T cell 非依存性で、より原始的な免疫グロブリンクラスであることを考えると、residual gamma の低下現象へ T cell 系が関与していることを示唆した。

4. 形質細胞腫移植後 1 週目に宿主の IgM 及び C3 量の増加傾向が認められ、この現象は長期生存群で著明であったことより、これら血清成分の測定で宿主の予後推定が可能であることが示された。さらにまた、これら IgM 及び C3 の増加現象は、宿主が移植腫瘍に対して特異的及び非特異的防衛反応を起していることを示唆した。

本稿を終えるに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました服部絢一教授、右田俊介教授に深甚の謝意を表します。さらに本研究に関し甚大なる御指導・御配慮を賜りました

金沢大学癌研究所免疫生物部坂井俊之助助教授と分子免疫部大野真介博士に深く感謝の意を表します。なお本稿の要旨は第 34 回日本癌学会総会において発表した。

文 献

- 1) Cone, L. and Uhr, J. W. : J. Clin. Invest., 43, 2241 (1964).
- 2) Andersen, S. B. : Am. J. Med., 35, 708 (1963).
- 3) Barth, W. F., Woche, R. D., Waldmann, T. A. and Fahey, J. L. : J. Clin. Invest., 43, 1036 (1964).
- 4) Salmon, S. E. and Fudenberg, H. H. : Blood, 33, 300 (1969).
- 5) Waldenström, J. : Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma, Grune and Stratton, Inc., New York, 142 (1970).
- 6) Hällén, J. : Nord. Med., 82, 885 (1969).
- 7) Fahey, J. L., Scoggins, R., Utz, J. and Szwed, C. E. : Am. J. Med., 35, 698 (1963).
- 8) Barandum, S., Morell, A., Skvaril, F. and Keller, H. : Immunodeficiency in Man and Animals, Bergsma, D., D., Good, R. A. and Paul, N. W. (EDS.), Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Mass., 95 (1975).
- 9) Salmon, S. E., Samal, B. A., Hayes, D. M., Hosley, H., Miller, S. P. and Schilling, A. : N. Engl. J. Med., 277, 1336 (1967).
- 10) Solmon, A., Waldmann, T. A. and Fahey, J. L. : J. Lab. and Clin. Med., 62, 1 (1963).
- 11) Waldman, T. A. and Strober, W. : Progr. Allergy, 13, 1 (1969).
- 12) Azar, H. A., Zaino, E. C., Pham, T. D. and Yannopoulos, K. : A. J. C. P., 58, 618 (1972).
- 13) Guillan, R. A., Ranjni, R., Zelman, S., Hocker, E. V. and Smalley, R. L. : Cancer, 25, 1187 (1970).
- 14) 内山 卓・佐川公矯・高月 清・内野治人 : 日本臨床血液学会総会講演抄録, 第 18 回, 199 (1976).
- 15) Potter, M. : Multiple Myeloma and Related Disorders, Azar, H. A. and Potter, M., (EDS.), Harper and Row, Publishers, Inc., Hagerstown, Maryland, 153 (1973).
- 16) Potter, M., Fahey, J. L. and Pilgrim, H. I. : Pro. Soc. Exp. Biol. Med., 94, 327 (1957).
- 17) 右田俊介 : 日本臨床, 30, 472 (1972).
- 18) 筑田孝司・夏梅俊之助・右田俊介 : 日本血液

学会雑誌, 38, 430 (1975).

19) Natsuume-Sakai, S., Motonishi, S. and Migita, S. : Immunology, 32, 861 (1977).

20) Kalpaktoglou, P. K., Hong, R. and Good, R. A. : Immunology, 24, 303 (1973).

21) 筑田孝司・夏梅俊之助・大野真介・右田俊介・服部絢一 : 日本血液学会雑誌, 37, 509 (1974).

22) 筑田孝司・夏梅俊之助・大野真介・右田俊介 : 日本癌学会総会記事, 第31回総会, 222 (1972).

23) 夏梅俊之助・右田俊介 : 総合臨床, 22, 2095 (1973).

24) 筑田孝司・夏梅俊之助・大野真介・岡本至公・右田俊介 : 日本癌学会総会記事, 第32回総会, 274 (1973).

25) 夏梅俊之助 : 免疫実験操作法 (1974年増補版), 日本免疫学会編, 751 (1974).

26) Mancini, G., Carbonara, A. O. and Heremans, J. F. : Immunochem., 2, 235 (1965).

27) Natsuume-Sakai, S., Motonishi, K. and Takahashi, M. : Int. Archs. Allergy appl. Immun., 53, 269 (1977).

28) Salmon, S. E. : Lancet, 2, 1230 (1974).

29) Stein, H., Lenner, K. and Parwaresch, M. R. : Lancet, 2, 855 (1972).

30) Lindström, F. D., Hardy, W. R., Eberle, B. J. and William, R. C. : Ann. Int. Med., 78, 837 (1973).

31) Tanapatchaiyapong, R. and Zolla, S. : Science, 186, 748 (1974).

32) Heller, P., Bhoopalam, N., Cabana, V., Costa, N. and Yakulis, V. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 207, 468 (1973).

33) Bhoopalam, N., Yakulis, V., Costa, N. and Heller, P. : Blood, 39, 465 (1972).

34) Yakulis, V., Bhoopalam, N., Schade, S. and Heller, P. : Blood, 39, 453 (1972).

35) Maugh, T. H. : Science, 176, 1407 (1972).

36) Salmon, S. E. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 230, 228 (1974).

37) Zolla, S. : J. Immunol., 108, 1039 (1972).

38) Havas, H. F. and Schiffman, G. : Fed. Pros., 35, 250 (1976).

39) Fahey, J. L. and Humphrey, J. H. : Immunology, 5, 110 (1962).

40) Smith, F., Grenan, M. M. and Owens, J. : J. Natl. Cancer Inst., 25, 803 (1960).

41) Fenton, M. R. and Havas, H. F. : J. Immunol., 114, 793 (1975).

42) 筑田孝司・夏梅俊之助・右田俊介・服部絢一 : 日本癌学会総会記事, 第34回総会, 63 (1975).

43) Luzzati, A. L. and Jacobson, E. B. : Eur. J. Immunol., 2, 473 (1972).

44) Bloemmen, J. and Eyssen, H. : Eur. J. Immunol., 3, 117 (1973).

45) Pritchard, H., Riddaway, J. and Micklem, H. S. : Clin. Exp. Immunol., 13, 125 (1973).

46) Droege, W. : The Immune System, Sercarz, E. E. et al. (EDS.), Academic press, Inc., INC. New York, 431 (1974).

47) Zolla, S., Neor, D. and Tanapatchaiyapong, P. : J. Immunol., 112, 2068 (1974).

48) Padarathsingh, M., McCoy, J., Dean, J., Northing, J. and Holper, J. : Fed. Proc., 35, 387 (1976).

49) Broder, S., Humphrey, R., Durm, M., Blackman, M., Meade, B., Goldman, C., Strober, W. and Waldman, T. : N. Engl. J. Med., 293, 887 (1975).

50) 筑田孝司・服部絢一・右田俊介 : 日本癌学会総会記事, 第35回総会, 84 (1976).

51) 服部絢一・原田実根・筑田孝司・森孝夫・幸道秀樹・石野千津子 : 日本内科学会雑誌, 66, 189 (1977).

52) 石崎武志・筑田孝司・森孝夫・石野千津子・幸道秀樹・服部絢一・原田実根・三輪晃一・山岸満・石黒信彦・宮崎逸夫・右田俊介 : 日本癌学会総会記事, 第36回総会, 101 (1977).

53) 徳山春彦・右田俊介 : 日本癌学会総会記事, 第36回総会, 63 (1977).

54) Ohno, S., Natsu-ume, S. and Migita, S. : J. Natl. Cancer Inst., 55, 567 (1975).

55) Ohno, S., Natsu-ume, S. and Migita, S. : J. Natl. Cancer Inst., 58, 229 (1977).

56) Herberman, R. B. and Aoki, T. : J. Exp. Med., 136, 94 (1972).

57) Kolb, J. P., Poupon, M. F. and Lepinats, G. : J. Natl. Cancer Inst., 52, 723 (1974).

58) Williams, W. H. and Kruegar, R. G. : J. Natl. Cancer Inst., 49, 1613 (1972).

59) Kusuya, N. : Host Defence Against Cancer, Mizuno, D. et al. (EDS.), Univ. of Tokyo press, Tokyo/univ. park press, Baltimore, 83 (1975).

- 60) Harris, N. S., Jagarlamody, S. M., Mckhann, (1972).
C. F. and Hajarian, J. S. : J. Immunol., 108, 958 61) Harris, N. S. : Nature, 250, 507 (1974).

A b s t r a c t

An increase in one class of immunoglobulins (M-component) and a reduction in other classes of immunoglobulins are characteristics of patients with multiple myeloma. The current investigation was undertaken to study the mechanism of this immunodeficient state in these patients. For this purpose dynamic changes in the five immunoglobulin classes and one complement (C3) were studied in BALB/c and C3H/He mice which had been implanted with syngeneic murine plasmacytomas of M-component producing and nonproducing types.

1. A progressive decrease in immunoglobulins of all classes except IgM and M-component in the course of the implanted tumor growth was shown in the tumor-bearing mice which had been implanted with murine plasmacytomas of M-component producing and nonproducing types. Changes in IgM and C3 were different from those of the other immunoglobulin classes. They increased immediately after the tumor implantation, but decreased in later stages.

2. Statistically significant differences between M-component producing and nonproducing tumors could not be found regarding the decrease in residual immunoglobulins. So, the direct feedback inhibitory effect of M-component on the reduction of residual immunoglobulins has been ruled out.

3. Among the five immunoglobulin classes, IgG₁ decreased most, while IgM decreased less in the course of plasmacytoma growth. Since IgG₁ is a T cell dependent immunoglobulin class and IgM is T cell independent and the most primitive immunoglobulin, these results possibly indicate that the T lymphocyte system is involved with the reduction of residual immunoglobulins.

4. An increase in IgM and C3 was observed in some recipients one week after implantation of the plasmacytomas. These mice had a long survival time, so we can make a good prognosis in case such early increases should be observed. This early increase reflects the ability of the recipient to raise specific and nonspecific defenses against the implanted tumor.
