

絨毛癌患者Tリンパ球の自家癌培養細胞に対する細胞傷害能

—夫リンパ球による誘導—

浜松医科大学産科婦人科学教室 (主任: 川島吉良教授)

前田 真 藤井 俊朗 寺尾 俊彦

Cytotoxicity of T-lymphocytes from a Patient with
Choriocarcinoma to Autologous Tumor Cultured Cells
—Stimulation with Husband's Lymphocytes—

Makoto MAEDA, Toshiro FUJII and Toshihiko TERAO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu
(Director: Prof. Yoshiro Kawashima)*

概要 妊娠に由来する絨毛癌は、夫よりの同種移植腫瘍的性格を有すると考えられることから、過去に、各種の夫組織を用いた免疫療法が行われてきた。しかし、それらは臨床経過から有効であつたとしており、*in vitro* でその有効性を証明したものはない。今回、著者らは絨毛癌患者夫婦間の組織適合性を検討するとともに、夫リンパ球を利用した絨毛癌治療の可能性について *in vitro* の自家系実験において検討し、以下の成績を得た。

1) 絨毛性疾患患者夫婦17組について HLA 抗原の分析を行い、その夫婦間での組織適合率を求めたところ、絨毛癌患者群では60%となり、胞状奇胎群 (29%)、侵入奇胎群 (0%) より高率であつた。

2) 抗夫リンパ球抗体、抗 HLA 抗体は、妊娠36週婦人の40例中14例 (35%) に認められたのに対し、絨毛癌患者では5例中全例が陰性 (0%) であつた。

3) 絨毛癌肺転移病巣をヌードマウスで継代培養後、絨毛癌培養細胞株の樹立に成功した。これを SMT-cc 1 と命名し以下の自家系実験に供した。

4) SMT-cc 1 担癌患者末梢Tリンパ球の SMT-cc 1 に対する細胞傷害能について ^{51}Cr release assay (%net release) により検討した。対照として単独で培養した同患者Tリンパ球の SMT-cc 1 に対する細胞傷害能は、7.6%であるのに対し、夫リンパ球と6日間混合培養し刺激された同患者Tリンパ球は、19.7%の細胞傷害能を示した。それは、自家癌細胞と同様に刺激された患者Tリンパ球の細胞傷害能、22.2%とほぼ同等であつた。

5) 前述の細胞傷害試験の際、抗 HLA-A, B 抗体を添加することにより、細胞傷害能は著明に増強された。この現象は ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) によると考えられ、SMT-cc 1 には HLA-A, B 抗原が表現されていることが示唆された。

本研究から、絨毛癌が夫の遺伝子を反映していることを利用し、夫リンパ球を抗原として、または摘出絨毛癌細胞そのものを抗原として患者リンパ球を刺激、または提供者リンパ球を刺激した後、患者に輸注するという特異的免疫療法の有効性が示唆された。

Synopsis The authors recently studied the histocompatibility between patients with choriocarcinoma and their husbands and did an *in vitro* experiment (in an autosome) to establish whether choriocarcinoma can be treated with lymphocytes from the husband. The results were as follows.

1) Seventeen pairs of trophoblastic diseases were analyzed for HLA antigens. The histocompatibility rate between the patient and husband was 60% in the choriocarcinoma group, which was larger than the rates for both the hydatidiform mole group (29%) and the invasive mole group (0%).

2) We succeeded in establishing a cultured cell strain of choriocarcinoma. We named this strain SMT-cc 1 and used it in the subsequent autologous experiments.

3) Peripheral T-lymphocytes of the patient with SMT-cc 1 were examined for their cytotoxicity against SMT-cc 1 using the ^{51}Cr release assay. T-lymphocytes of the patient showed a cytotoxicity of 7.6% after independent culture (control experiment), while they showed a cytotoxicity of 19.7% after a 6-day mixed culture with the husband's lymphocytes. The latter figure was almost equal to the rate (22.2%) observed

for T-lymphocytes after a similar stimulation procedure using SMT-cc 1.

4) When anti-HLA-A, B antibody was added during the above mentioned cytotoxicity test, cytotoxicity was markedly reinforced.

The results of this study indicate the effectiveness of specific immunotherapy which, making use of the fact that choriocarcinoma expresses the husband's genome, intravenously injects lymphocytes into the patient, after stimulation with antigens (husband's lymphocytes or choriocarcinoma cells).

Key words: Choriocarcinoma • Cytotoxicity • ^{51}Cr release assay • Histocompatibility • Immunotherapy

緒 言

絨毛性疾患は、全胎状奇胎、部分胎状奇胎、侵入胎状奇胎、絨毛癌ならびに存続絨毛症に分類され、それは、胚細胞腫瘍の一つである奇形腫性絨毛癌を除けば、全て妊娠に由来するものである。なかでも絨毛癌は、近年の化学療法の発達により治療成績が向上したとはいえ、早期に血行性に遠隔転移をきたし不幸な転帰をとる症例が多く、その悪性度は極めて高い。

この妊娠に由来する絨毛癌は、移植抗原として夫の遺伝子を有する同種移植腫瘍と考えられ、本症の発生機序に関する解析が、免疫学的側面よりなされてきた¹³⁾。絨毛癌は、妊娠絨毛細胞が宿主において拒絶されず存続し生着したものと考えられ、その発生には、患者および絨毛癌細胞（夫抗原）との組織適合性が関与する可能性がある。一方、絨毛癌の自然治癒報告²⁾もあることから、患者リンパ球が夫の遺伝子由来の抗原を認識して拒絶することも考えられ、本症における免疫療法の可能性が示唆されている。

そこで著者らは、まず絨毛性疾患患者夫婦間の組織適合性を検討するとともに、夫リンパ球を利用した絨毛癌治療の可能性について *in vitro* において検討した。すなわち、絨毛癌患者の癌細胞培養株を樹立し、この癌細胞を抗原として試験管内で感作した患者リンパ球、および夫リンパ球（遺伝子的に絨毛癌細胞と共通抗原を有すると考えられる）により感作された患者リンパ球の絨毛癌培養細胞への傷害能について自家系実験を用いて検索した。

研究方法

1) 絨毛性疾患患者夫婦間の組織適合性

胎状奇胎7例、侵入奇胎5例、絨毛癌5例の患者夫婦について、東海 HLA ワークショップ(1982年度)より供給をうけた、HLA typing test plate

を用い、HLA-A, B, C 抗原および DR 抗原につき検索し、さらに夫婦間での組織適合性についても検討した。

2) 絨毛癌患者血清中の抗夫リンパ球抗体

絨毛癌患者5例のほか、妊娠36週婦人40例、自然流産3例、胎状奇胎5例、侵入奇胎3例について、その患者血清中に抗 HLA 抗体、抗夫リンパ球抗体が存在するか否かを、HLA 既知の30種の panel cell (本学、吉田孝人教授より分与された) および各々の夫リンパ球を用い、テラサキプレートを使った補体依存性細胞傷害試験 (NIH standard method) と吸収試験により検索した。

3) 絨毛癌培養細胞株の樹立

32歳の胎状奇胎後に発生した絨毛癌症例の肺転移巣から、手術により得られた癌組織を細切し、前夜、抗 ASIALO GM1 (和光純薬製) で前処置したヌードマウス (BALB/c nu/nu, 5週齢, 雌) の背面皮下へ移植した。移植後増大してきた癌組織を無菌的に摘出、細切した後、trypsin 処理を行った。この単離浮遊細胞を20% fetal calf serum (FCS, GIBCO 社製) を含む RPMI 1640 培養液 (日本水社製) を用い、培養フラスコ (Falcon 3013) 内で37°C, 5% CO₂ インキュベータで培養した。その後、癌細胞は増殖を開始し、現在も12代目を継代培養中である。これを SMT-ccl と命名し、以下の実験に用いた。

SMT-cc 1は、写真1のごとく敷石状にさかんに増殖する細胞で、倍化時間は約15時間である。その染色体分析(Qバンド)では、染色体53にモードがあり、全体の80%以上が51から56に属しており、hyperdiploid type と考えられた。

4) 絨毛癌患者リンパ球の自家癌培養細胞に対する細胞傷害能

(a) Effector cell の作製

SMT-cc 1担癌患者末梢血より Ficoll-Paque

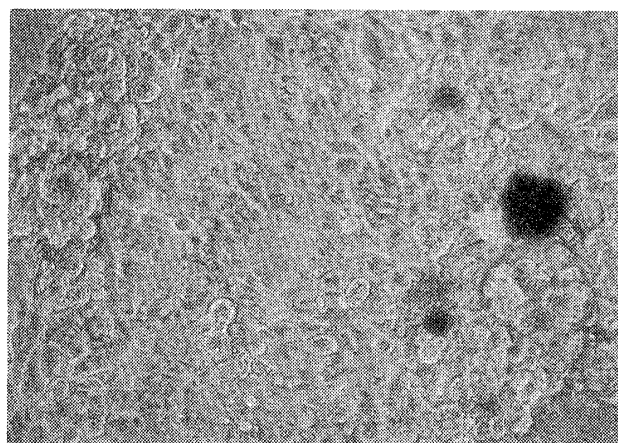


写真1 培養細胞(SMT-cc 1)所見(×200)

(Pharmacia Fine Chemicals 社製)を用いた比重遠沈法(F-P法)によりリンパ球を分離し、さらに Nylon wool column 法⁷⁾を用い、それを通過してきた T-cell rich 分画を responder とした。

さらに、F-P法で得られた同患者の夫リンパ球、および SMT-cc 1細胞を $50\mu\text{g/ml}$ の濃度の mitomycin C (MMC, 協和発酵社製)で、 37°C 、30分間 incubate し、3回洗浄後、各々を stimulator として患者リンパ球との one way MLC (mixed lymphocyte culture) に供した。

すなわち、患者Tリンパ球を、MMC処理夫リンパ球、MMC処理 SMT-cc 1と、responder/stimulator ratio=10:1で6日間混合培養し、活性化されたリンパ球を effector cell とした。一方、対照として、患者Tリンパ球を6日間単独培養した。

(b) Target cell の作製

SMT-cc 1、および絨毛癌培養細胞株である BeWo¹¹⁾、SCH¹⁾、さらに人赤白血病細胞である K562¹⁰⁾を、各々20%FCSを含む RPMI 1640培養液1mlに 5×10^6 個浮遊させ、 $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ (NEN 社製) $100\mu\text{Ci}$ と 37°C で60分間ゆつくり振盪させながら incubate することにより標識し、洗浄を4回行い free ^{51}Cr を除いた後、Target cell として用いた。

(c) 活性化リンパ球の癌細胞傷害試験

上記(a)で得られた3種の effector cell と上記(b)で標識された4種の target cell を、Effector/Target (E/T) ratio=40:1とし、活性化リンパ

球 $8 \times 10^4/\text{well}$ と癌細胞 $2 \times 10^3/\text{well}$ を、96穴U型マイクロプレート (Linbro 社製) に triplicate に分注し、全量 $200\mu\text{l}$ として 37°C で4時間混合培養した。培養後、Titertek supernatant collection system (Flow Laboratories 社製)を用い上清を採取し、上清中に解離してきた ^{51}Cr を auto well type gamma scintillation counter で測定した。各々の effector cell の細胞傷害能(target cell の破壊)を、

$$\text{net release (\%)} =$$

$$\frac{\text{実験群 cpm} - \text{自然解離 cpm}}{\text{最大解離 cpm} - \text{自然解離 cpm}} \times 100$$

で求めた。なお、最大解離は target cell を2% Triton X-100で処理した時の cpm で、各々全標識の90%以上であり、また自然解離は target cell のみの培養液中 cpm で全標識の15~20%であつた。

(d) 抗 HLA 抗体の細胞傷害試験におよぼす影響

上記の細胞傷害試験の際に、HLA-A, B, C 抗原および DR 抗原の各々に対するモノクローナル抗体(本学、吉田孝人教授より分与)を添加し、同時に net release でその影響について検討した。

(e) 健常人リンパ球の癌細胞傷害試験と非標識 K562による阻止試験

SMT-cc 1担癌患者と血縁関係のない健常人2名から末梢リンパ球を採取し、one way MLC、および無刺激単独培養を6日間行い、得られた活性化リンパ球を effector cell とし、SMT-cc 1と K562に対する細胞傷害能について同様に net release を測定した。また、cold competition test として、E/T 混合培養の際、非標識 K562を混合し、細胞傷害能の変化について検討した。

実験は全て triplicate で行つた。

研究成績

I) 絨毛癌患者夫婦間の組織適合性と抗夫リンパ球抗体

絨毛性疾患患者夫婦17組における HLA 抗原の分析結果は、HLA-A 抗原については、A9が全体の32.8%、A2が30.0%、A31が15.7%となり、これらがその大部分を占めており、HLA-B 抗原においては、Bw61 (21.4%)、B51 (11.4%)、B15

(10.0%), Bw52 (10.0%), Bw54 (10.0%) の順に多くみられた。これは日本人一般にみられる出現頻度³⁾と類似しており, popular な抗原が多く, 疾患特異性のある抗原は見出せなかつた。

次に, この夫婦間での HLA 抗原の適合性について検討した。HLA-A, B 抗原に限り, 夫婦間で 4 抗原のうち二つ以上が一致したものを適合性ありと判定すると, 胞状奇胎 7 例中 3 例, 絨毛癌 5 例中 3 例に適合性があり, 絨毛性疾患全体では 17 例中 6 例, 35% の適合率を示した (表 1-[1])。

また, A2 と A28, A9 と A1, Bw51 と Bw35, B13 と Bw61 とでは, それぞれ交叉反応を示し共通抗原性を有していると考えられている⁶⁾ので, それぞれの組み合わせを適合性有りとみなすと, 胞状奇胎 7 例中 6 例, 侵入奇胎 5 例中 2 例, 絨毛癌 5 例中 4 例に適合性を認め, 全体での適合率は, 17 例中 12 例, 71% となつた (表 1-[2])。なかでも絨毛癌は, 3 抗原以上適合する症例が 5 例中 3 例, 60% も占めており, 胞状奇胎 (7 例中 2 例, 29%), 侵入奇胎 (5 例中 0 例, 0%) よりもはるかに高い適合率を示した。

HLA-DR 抗原の検索では, 絨毛性疾患に特異的な抗原はみられなかつた。また夫婦間の適合性については, 一部に判定不能例も存在し, 適合性の

有無について論ずるには至らなかつた。

また, 絨毛癌患者血清中の抗 HLA 抗体, 抗夫リンパ球抗体は, 5 症例について当科入院時に検索したが全例陰性であつた。胞状奇胎, 侵入奇胎についても全例陰性であつた。それに対し, 妊娠 36 週の正常妊婦では, 40 例中 14 例, 35% が抗体陽性であつた。すなわち, 正常妊娠婦人においては抗体が認められたのに対し, 絨毛性疾患患者には 1 例も抗体陽性者は存在しなかつた (表 2)。

II) 夫リンパ球刺激により誘導される絨毛癌患者 T リンパ球の癌細胞傷害能と抗 HLA 抗体の影響

SMT-cc 1 担癌患者末梢リンパ球を用いた自家系実験の結果を表 3 に示す。

MMC 処理夫リンパ球と 6 日間混合培養し活性化された SMT-cc 1 担癌患者 T リンパ球の SMT-cc 1 に対する細胞傷害能は, 単独培養のみの患者 T リンパ球が 7.6% であるのに対し, 19.7% と著明に高められていた。さらにそれは, MMC 処理 SMT-cc 1 と 6 日間混合培養し, 特異的に活性化された患者 T リンパ球の 22.2% とほぼ同等でもあつた。また, 夫リンパ球で刺激活性化された患者 T リンパ球は, K562 に対し, SMT-cc 1 刺激患者

表 1 絨毛性疾患夫婦間の組織適合性

[1] compatible

適合抗原数	胞状奇胎	侵入奇胎	絨毛癌	計
4	0	0	0	6/17 35%
3	1	0	1	
2	2	0	2	
1	3	1	1	
0	1	4	1	
total	7	5	5	

[2] relative compatible

適合抗原数	胞状奇胎	侵入奇胎	絨毛癌	計
4	0	0	0	12/17 71%
3	2	0	3	
2	4	2	1	
1	1	1	1	
0	0	2	0	
total	7	5	5	

表 2 抗夫リンパ球抗体, 抗 HLA 抗体の検索結果

	(#)	(+)	(-)	計
妊娠 36 週	6	8	26	40
自然流産	0	0	3	3
胞状奇胎	0	0	5	5
侵入奇胎	0	0	3	3
絨毛癌	0	0	5	5

(#): 死細胞 75~100%

(+): 死細胞 30~75%

(-): 死細胞 0~30%

表 3 絨毛癌患者 T リンパ球の癌細胞傷害能

responder	stimulator	% cytotoxicity* against:			
		SMT-cc 1	BeWo	SHC	K562
patient	husband	19.7	1.4	20.0	20.0
patient	SMT-cc 1	22.2	23.0	9.6	12.8
patient	none	7.6	(-)	5.0	8.6

*: net release (%) = $\frac{\text{実験群 cpm} - \text{自然解離 cpm}}{\text{最大解離 cpm} - \text{自然解離 cpm}} \times 100$

Tリンパ球の12.8%, 単独培養患者Tリンパ球の8.6%に比べ, 20.0%と高い細胞傷害能を有していた。BeWo に対しては, SMT-cc 1刺激患者Tリンパ球のみが, 23.0%と高い細胞傷害性を示し, SCH に対しては, 夫リンパ球刺激患者Tリンパ球が, SMT-cc 1刺激患者Tリンパ球の9.6%, 単独培養患者Tリンパ球の5.0%に比べ, 20.0%と高い細胞傷害性を示した。

次に, SMT-cc 1担癌患者と全く血縁関係のない健常人リンパ球の SMT-cc 1に対する細胞傷害試験を検討した(表4)。健常人リンパ球は, one way MLC を行つても, 単独培養のみと差がみられず, その傷害能も11.0%, 10.0%と低率であつた。また, K562に対しては, 69.0%, 84.0%と強い細胞傷害能を有していた。

以上の結果から, 自家癌細胞で刺激され特異的に誘導された患者Tリンパ球の細胞傷害能は, 夫リンパ球で刺激することによつても同じように誘導されることが証明された。このことは, SMT-cc 1とその夫リンパ球に, なんらかの共通した抗原決定基が表現されていることを示唆していた。

次に, この自家系実験のなかで, 細胞傷害試験の際に, 抗 HLA 抗体を添加しその影響について検討した。

抗 HLA-A, B, C 抗体を添加することにより,

表4 健常人リンパ球の SMT-cc 1
に対する細胞傷害能

responder	stimulator	% cytotoxicity against :	
		SMT-cc 1	K562
S. S.*	T. F.*	11.0	69.0
S. S.*	none	10.0	84.0

*: Healthy donor's initial

SMT-cc 1 に対する細胞傷害能は, それぞれ, 16.0%から29.0%, 18.0%から36.0%に上昇した。単独培養無刺激患者Tリンパ球も8.0%から15.2%へと細胞傷害能が上昇した。しかし抗 HLA-DR 抗体を添加した場合には著明な変化は認められなかつた。

考 案

妊娠に由来する絨毛癌は, 夫よりの同種移植腫瘍的性格を有すると考えられることから, 各種の夫組織を用いた免疫療法が行われてきた。過去には, 絨毛癌患者に夫の皮膚移植を行い, 移植片への拒絶反応を引き起こすことが, 癌治療として有効であつたとの報告¹²⁾がある。

著者らも, 絨毛癌難治症例に対し, 夫リンパ球を用いた以下に述べる免疫療法を行い, 臨床的に有効な成績が得られた経験がある。すなわち, MMC で不活処理した夫リンパ球 10^8 個を, 絨毛癌組織抗原の代用として間歇的に患者腹腔内へ投与することにより患者リンパ球を感作した。しかしこれでは十分な効果が得られなかつたが, これは, この療法に至るまでにすでに患者が頻回の化学療法を受け, 患者自身のリンパ球の免疫能が低下している可能性があるため, 治療効果が得られなかつたとも考えられた。そこで免疫能の低下していないリンパ球を用いるべく, 別に夫リンパ球で感作した患者兄リンパ球(患者と同型 HLA 抗原を有する兄に夫リンパ球を3回分割輸注し, in vivo で感作後, 連続血液成分分離装置を用い採取したもの)を患者静脈内へ大量輸注するという方法で行つた。その経過は, 治療開始当初は患者血清中の抗夫リンパ球抗体は陰性であつたが, 繰り返し投与することにより同抗体は陽性となり, それと同時に尿中 hCG 値は下降し, 感作リンパ球投与後

表5 抗 HLA 抗体添加による細胞傷害能への影響

responder	stimulator	target	added MoAb*		
			none	Anti-HLA-A,B,C	Anti-HLA-DR
patient	husband	SMT-cc 1	16.0%	29.0	12.0
patient	SMT-cc 1	SMT-cc 1	18.0	36.0	11.8
patient	none	SMT-cc 1	8.0	15.2	11.0

*: MoAb; Monoclonal Antibody

には患者の夫リンパ球に対する認識力 (MLR で判定) の著明な増強とともに寛解に至っている。その後4年経過した現在まで再発もなく順調に経過しており、夫リンパ球療法が有効であったと考えられた。

しかし、本治療例も含め、過去の報告のすべては臨床経過から有効であったとしており、*in vitro* でその有効性を証明したものはない。

そこで、著者らは第一に、絨毛癌のはじまりは妊娠終了後の妊娠絨毛細胞の宿主における生着、存続であると考え、夫婦間の組織適合性という問題を取り上げ検討した。従来、絨毛性疾患患者夫婦間の組織適合性は、必ずしも高くないと報告されているが⁸⁾、著者らの成績では、絨毛癌患者夫婦間の組織適合性は、胎状奇胎、侵入奇胎患者夫婦より明らかに高かった。

さらに、絨毛癌患者血清中の抗夫リンパ球抗体について検索したが、その成績は諸家の報告⁹⁾¹⁸⁾と異なり全例陰性であった。これは、同時に行った妊娠36週婦人の成績においては35%が抗体陽性であり、このことから考え、技術上、方法論上は問題なく、信頼できるものと考えている。

今回の成績からは、「絨毛癌患者は、夫と組織適合性が強く、夫遺伝子由来の抗原を認識できない。それが絨毛癌のはじまりに関与している。」という仮説が考えられ、夫リンパ球を用いた免疫療法の必要性が強く示唆された。

絨毛癌細胞に、夫遺伝子由来の物質が表現されているか否かは未だ不明である。絨毛細胞には抗原性がないとの報告¹⁴⁾¹⁶⁾が多くみられたが、最近になつて、正常絨毛細胞¹⁵⁾、絨毛癌細胞⁴⁾¹⁷⁾に HLA 抗原が表現されていることを証明した報告もみられるようになってきた。

著者らは本研究にて、自家系実験での細胞傷害試験の際、抗 HLA-A, B, C 抗体を添加すると、患者 T リンパ球の自家癌に対する細胞傷害能が増強されるとの結果を得た。この結果を、ADCC (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)⁵⁾によると解釈すれば、間接的に SMT-cc 1細胞表面に HLA-A, B, C 抗原が表現されている可能性を示唆している。今後、分子生物

学的、遺伝子工学的手法を導入した詳細な検討が必要であろう。

SMT-cc 1で活性化された患者 T リンパ球は、BeWo に対しても強い細胞傷害能を示した。このことは、SMT-cc 1と BeWo にはなんらかの共通する膜抗原が存在する可能性も示唆された。

今回、著者らが行った自家系実験の主な目的は、臨床的に有効であった夫リンパ球を用いた免疫療法の、*in vitro* での有効性の証明である。この実験方法は、腫瘍細胞表面の腫瘍特異抗原の検索法として応用されており、自己の腫瘍に対する免疫応答の一端を知り得ることのできる方法で、生体内でのその動態により近づいた実験法といえる。著者らは、担癌状態の時に、*in vivo* で一度感作されている患者 T リンパ球を、*in vitro* で、さらに MMC 処理夫リンパ球で刺激することにより、癌細胞傷害能を有する T リンパ球の誘導に成功した。また、この活性化 T リンパ球は、癌細胞で特異的に誘導される細胞傷害性 T リンパ球と同等の癌細胞傷害能を有していることも判明した。すなわち、夫リンパ球を繰り返し投与し、それに対する認識力を増強させることにより、担癌患者の癌細胞への細胞傷害能を高め得ることが実験的に証明された。しかしながら誘導された活性化 T リンパ球が、特異的細胞傷害性 T 細胞 (Tc) のみであるとは断定できない。夫リンパ球で刺激され活性化された患者 T リンパ球のうち、細胞傷害に関与しているものとして、Tc 以外に、いわゆる Killer (K)細胞、Anomalous killer (AK)細胞、Natural killer (NK) 細胞および活性化マクロファージなどが考えられる。前述のように、抗 HLA 抗体添加により逆に細胞傷害能が増強されたこと (ADCC 活性) より、K細胞の関与が考えられる。また、K562に対する反応から、NK 細胞の混在も推定され、加えて健常人リンパ球を用いた実験結果は、SMT-cc 1が NK sensitiveであることを示しており、NK 細胞の関与も示唆された。このことは成績で示さなかつたが、非標識 K562による cold competition test により確認されている。

以上、著者らは、絨毛癌の特性を生かして夫リンパ球を用いた絨毛癌免疫療法の有効性を、*in*

vivoの状態により近づいた自家系実験において証明した。この絨毛癌の特異的免疫療法には、現在のところ、絨毛癌細胞の免疫原性が低いこと、反復する化学療法により患者自身の免疫能（細胞性免疫能）が低下していること、患者リンパ球の代わりに用いる同一HLA抗原を有する提供者の確保などの問題が残されている。しかし本研究において、この治療法の有効性が証明されたので、今後上記の問題を解決しながら、臨床に応用していきたいと考えている。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師川島吉良教授に深甚の感謝を捧げますとともに、本研究を直接御指導いただきました吉田孝人教授、原口惣一教官（浜松医科大学微生物学教室）に心より深謝致します。

本論文の要旨の一部は、第35回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。本研究の一部は、文部省科学研究費補助金（課題番号 No. 57770994）によるものである。

文 献

1. 大星章一, 吉田 一, 清藤 勉, 下里幸雄, 小出 勉, 佐野量造, 北岡久三: 胃悪性絨毛上皮腫細胞培養株の樹立とその in vitro ギナドトロピン産生. 第31回日本癌学会総会記事, 59, 1972.
2. 大野雅弘, 金沢浩二, 梶原俊彦, 森平 仁, 川崎 汎, 竹内正七: 種々の抗原に対する皮膚反応よりみた絨毛上皮腫患者の細胞免疫能と予後との相関. 日産婦誌, 29: 248, 1977.
3. 脇坂明美, 相沢 幹, 板倉克明: 日本人 HLA 抗原の頻度分布. 日本臨床, 36: 60, 1978.
4. 山下幸紀, 中村隆文, 清水哲也, 池田久実, 片桐 一: 培養絨毛癌細胞における HLA-class I および class II 抗原の発現に関する研究. 日産婦誌, 38: 17, 1986.
5. Cerottini, J.-C. and Brunner, K.T.: Mechanism of T and K cell-mediated cytotoxicity. In T and B cells in immune recognition (eds. R. L. Loefer and G.E.A. Roelants), 319. Wiley-Interscience Publication, London, 1977.
6. Joysey, V.C. and Wolf, E.: HLA-A, -B and -C antigens, their serology and cross-reaction. Br. Med. Bull., 34: 217, 1978.
7. Julius, M.H., Simpson, E. and Herzenberg, L. A.: A rapid method for the isolation of functional thymus-derived murine lymphocytes. Eur. J. Immunol., 3: 645, 1973.
8. Lawler, S.D.: HLA and trophoblastic

tumours. Br. Med. Bull., 34: 305, 1978.

9. Lewis, J.L. Jr. and Terasaki, P.I.: HLA leukocyte antigen studies in women with gestational trophoblastic neoplasms. Am. J. Obstet. Gynecol., 111: 547, 1971.
10. Ortaldo, J.R., Oldham, R.K., Cannon, G.C. and Herberman, R.B.: Specificity of natural cytotoxic reactivity of normal human lymphocytes against a myeloid leukemia cell line. J. Natl. Cancer Inst., 59: 77, 1977.
11. Pattillo, R.A. and Gey, G.O.: The establishment of a cell line of human hormone-synthesizing trophoblastic cells in vitro. Cancer Res., 28: 1231, 1968.
12. Robinson, E., Ben-Hur, N., Zuckerman, H. and Neuman, Z.: Further immunologic studies in patients with choriocarcinoma and hydatidiform mole. Cancer Res., 27: 1202, 1967.
13. Shaw, A.R.E., Dasgupta, M.K., Kovithavongs, T., Johny, K.V., LeRiche, J.C. and Dossetor, J. B.: Humoral and cellular immunity to paternal antigens in trophoblastic neoplasia. Int. J. Cancer, 24: 586, 1979.
14. Sunderland, C.A., Naiem, M., Mason, D.Y., Redman, C.W.G. and Stirrat, G.M.: The expression of major histocompatibility antigens by human chorionic villi. J. Reprod. Immunol., 3: 323, 1981.
15. Sunderland, C.A., Redman, C.W.G. and Stirrat, G.M.: HLA A,B,C antigens are expressed on nonvillous trophoblast of the early human placenta. J. Immunol., 127: 2614, 1981.
16. Travers, P.J., Arklie, J.L., Trowsdale, J., Patillo, R.A. and Bodmer, W.F.: Lack of expression of HLA-ABC antigens in choriocarcinoma and other human tumor cell lines. Natl. Cancer Inst. Monogr., 60: 175, 1982.
17. Trowsdale, J., Travers, P., Bodmer, W.F. and Patillo, R.A.: Expression of HLA-A, -B, and β_2 -microglobulin antigens in human choriocarcinoma cell lines. J. Exp. Med., 152: 11s, 1980.
18. Tursz, T., Lipinski, M., Guillard, M., Dutheil, M., Bodmer, J.G., Amiel, J.L. and Bodmer, W. F.: Characterization of antibodies reacting with husband's lymphocytes in sera from patients with trophoblastic malignancies. Tissue Antigens, 17: 376, 1981.

(特別掲載 No. 6066 昭61・10・14受付)