

## Tumor-dormancy に関する実験的研究

新潟大学医学部附属動物実験施設

佐藤 徳光・加藤 明子・藤沢 信義・山本 美丘・前田 宣俊

Experimental Studies on the Tumor-Dormancy

Norimitsu L. SATO, Akiko KATO, Nobuyoshi FUJISAWA,  
Yoshitaka YAMAMOTO and Yoshitaka MAEDA

*Institute for Laboratory Animals,  
Niigata University School of Medicine*

Ehrlich ascites tumor cells (E cells) lost most of the surface antigen of H-2 loci and grow in the peritoneal cavity of any strains of mice. Subcutaneous progression of the E cells, however, depends on the host genetic backgrounds; progressive in the hosts of H-2 haplotype k, q, v, but not in b, d, p, r, and s. E cells subcutaneously inoculated into ddY-drm mice, which have been isolated by selective breeding of resistant mice, persist in mitotic arrest for long periods. Such tumor-dormant phenomenon correlates with the host's rejective mechanism in the genetic background other than H-2 loci.

Key words: Tumor-dormancy, genetic backgrounds in tumor-dormancy, ddY mice substrain, control of tumor progression

癌休眠, 癌休眠の遺伝的背景, ddY マウス亜系, 癌増殖の制御

### ま え が き

癌に対する宿主反応の実態は複雑・多様であるが、これまでの文献を整理すると、それは大きく、1) 免疫系が関与する反応、2) 非免疫系の反応、3) 前2種の混合した反応に大別しうる。1) の反応では、自己なる自然発生癌を非自己と認識する機構の存在が問題であり、多くはT細胞を中心とした細胞性免疫を主体とし、癌原性

ウイルスの遺伝子発現産物や癌細胞自体の変異遺伝子発現産物の、いわゆる癌関連抗原の認識がその中心にある。ここでは少なくとも癌細胞膜表面に非自己を表現する何らかの異質抗原の存在が前提となる。2) の反応では、細胞の増殖・分化に関わるホルモンやホルモン分泌の調節因子、あるいは直接的な細胞分裂促進因子ないし抑制因子の関与が考えられ、したがって正常組織細胞・癌細胞両面での当概因子ならびにこれのリセプター因子など

Reprint requests to: Norimitsu L. SATO,  
Institute for Laboratory Animals,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部附属動物実験施設  
佐藤 徳光

に関わる遺伝子発現調節が問題になっている。3)は、マクロファージやNK(ナチュラルキラー)細胞が主役を演じるが、これの細胞機能に免疫系がどの程度関与しているかが問題になる。

ところで、古くより tumor-dormancy (癌休眠) と呼ばれる現象があり、これが宿主の如何なる反応と強く関わっているかは興味ある研究対象の一つである。そもそも、tumor-dormancy とは臨床に於て云われ始めた現象である。今世紀初頭より、癌摘出後の予後の追跡データを基に、手術成功例と思われる患者の中に5~30年経過後に同種癌が再発するケースが指摘され、1953年、イギリスの G. Hadfield は記念講演の中で、かかる臨床例を分析しながら、術時に取り残された僅かな癌細胞が極めて長期間目立つ増殖もなく生きながらえ、かつ、性質上は悪性度を失っていない癌細胞に対し、それを「the dormant cancer cell」と呼びたいと云ったのが、この名称の始まりである<sup>1)</sup>。tumor-dormancy については、1959年頃より主として欧米に於て種々の実験的研究が行われ、幾多の情報が蓄積されてきた<sup>2)</sup>。しかし、休眠中の癌細胞の実態や、癌細胞を休眠状態に置く普遍的な宿主機構となると未だ不明な点が多く、今後さらに研究を重ねなければならない。

1959年、アメリカの Fisher らは、Sprague Dawley ラットに50個の Walker-256 carcinosarcoma を門脈内に投与すると、通常ではその後5か月目の観察でも癌の増殖は認められないが、癌細胞移植後3か月目より開腹手術を繰り返しながら観察すると、かかる外科的侵襲によって肝臓に癌組織が形成される。したがって、開腹術侵襲の無い場合には、小数の移植癌細胞は体内で休眠状態にあると考えられた。これは実験的に癌休眠と考えられる現象を最初に報告した論文<sup>3)</sup>である。その後、違った手法による数種の動物モデルが開発されている。代表的なものとして、癌組織への血管新生を阻止し栄養補給を制限すると癌が休眠状態に陥るというウサギに於ける実験<sup>4)</sup>、estrogen の過剰投与によって発癌させた Nb ラット乳癌は、estrogen 不在下では休眠状態になるという実験<sup>5)</sup>、methylcholanthrene によって誘発した lymphoma は、予めこの癌細胞で免疫した宿主マウスに移植された時は休眠状態になるという実験<sup>6)</sup>、放射線照射によってマウス骨髄細胞を破壊後、これに別系統マウスの骨髄を移植し、いわゆる MHC (主要組織適合抗原複合体) レベルでのキメラマウスを作成し、これに従来の宿主可移植性癌を移植すると休眠状態になるという実験<sup>7)</sup>等である。しかし、どの同系癌も小数細胞を移

殖すれば休眠する訳ではないし、癌細胞による免疫が効果しない例も多い。また、MHC キメラも成功率はそう高くはない。

我々は近年、ddY マウス (closed colony, ドーケン) の中から Ehrlich 腹水癌に対する皮下移植時の感受性の相違を指標に選抜交配を重ね、癌休眠を高率に起こすマウス亜系統を育成した<sup>8)</sup>。以下には、このマウスを使って数種の実験を行ってきたので、その結果を報告したい。

## 実験動物

実験に用いた癌休眠マウスは、概略次の様な選抜交配を経て確立したものである。すなわち、ddY マウス (closed colony, ドーケン, 茨木, 国立予防衛生研究所由来) の背部皮下に Ehrlich 膜水癌細胞 (以下、E細胞と略)  $2 \times 10^7$  個を移植すると、約90~95%の個体ではE細胞は増殖し固形癌を形成した。しかし、平均的に見て生産場コロニーの約5~10%は癌の増殖は見られず、米粒大 (直径1~3mm) の軟らかな肉芽様組織 (以下、ケーキ状小粒または単に小粒と呼ぶ) になる。後者の癌抵抗性個体を各世代ごとに選抜し、代を重ねて抵抗性個体同志の交配を繰り返した。その結果、各代ごとに抵抗性個体の出現率が増加し、約10代目にして90%以上の個体が癌抵抗性になった。現在は18代を経ているが、この抵抗性マウスの皮下では移植したE細胞の一部は休眠状態になると見られ、我々は便宜的にこれを癌休眠マウスと呼んでいる (以下、ddY-drm または drm マウスと呼ぶ)。一方、比較実験のためこれと並行して同一コロニーのマウスから癌増殖の顕著な個体についても選抜交配を繰り返し、癌抵抗性個体を完全に排除し、つまりは癌増殖系マウス (以下、ddY-prg または prg マウスと呼ぶ) も作出した。こちらの方は現在12代に達している。

## 試薬など

ナフトール AS-BI 燐酸塩は Sigma 社製を、各種の色素類は Merck 社製のものを用了。

各種マウス・リンパ球表面抗原 (クラス I, II) に対するモノクローナル抗体は、ヘルスサイエンス研究所 (明治乳業) より購入して用いた。

## 実験方法

### 1) 休眠癌の生物検定

drm マウスの背部皮下 (癌細胞移植部) に残るケーキ状小粒を摘出、それを prg マウスないし無胸線マウス (C57BL/6J-<sup>nu</sup>/nu) の背部皮下に移入し、その増殖性 (固形癌形成能) を調べた。また、摘出した小粒を中

性フォルマリンで固定後組織切片を作成し、Azan-Mallory 染色<sup>9)</sup>をほどこして膠原繊維の沈着を観察すると同時に、小粒中に生きた癌細胞の残存の有無を検鏡した。

## 2) drm マウスおよび prg マウスの E 細胞に対する初期反応差の観察

drm あるいは prg マウスの皮下に E 細胞  $2 \times 10^7$  を移植し、6 時間後、1 日目、3 日目、5 日目、11 日目、18 日目に小粒を摘出した（この段階では prg マウスの皮下増殖癌もそう大きくはなっていない）。眼科用鉗で小粒に数カ所割面を入れ、スライドガラス上にスタンプ標本を作成した。塗沫標本をギムザ染色あるいは Yam の方法<sup>10)</sup>により酸性フォスファターゼ染色をほどこし、移植した癌細胞の状態ならびにリンパ球やマクロファージなどの集積状態を調べた。なお、移植後 24 時間目には dye 法<sup>11)</sup>により患部の毛細血管透過性昂進状態も比較した。

## 3) drm マウスおよび prg マウスの遺伝検査

リンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗体を用いた細胞傷害性試験を行った。すなわち、Hank's 199 を用いてマウス脾細胞を  $10^6/\text{ml}$  に調整し、試験管にこの細胞液  $20 \mu\text{l}$  をとり、さらに濃度調整したモノクローナル抗体を  $20 \mu\text{l}$  添加して軽く振とうした。これに補体（適度に希釈した幼若ウサギ血清）を  $20 \mu\text{l}$  加え、 $37^\circ\text{C}$ 、45 分、振とうしながらインキュベートする。最後にトリパンブルー（3% NaCl 液） $50 \mu\text{l}$  加えて死細胞数の割合を求めた。

## 4) E 細胞表面抗原の分析

ddY マウス腹腔内で継代移植中の E 細胞を採取し、Hank's 199 で洗浄後、同液で  $6 \times 10^7/\text{ml}$  の細胞浮遊液を作成した。この細胞浮遊液  $20 \mu\text{l}$  に、濃度調整した各種のリンパ球表面抗原（クラス I）に対するモノクローナル抗体  $20 \mu\text{l}$  を添加、軽く振とう後  $25^\circ\text{C}$  に 30 分静置した。反応後、この E 細胞を Hank's 199 で 3 回洗浄し  $20 \mu\text{l}$  とし、これに 1/30 に希釈した抗マウス IgG 血清（ウサギ、FITC ラベル） $20 \mu\text{l}$  を添加、軽く振とう後  $25^\circ\text{C}$  に 30 分静置した。最後に Hank's 199 で 3 回洗浄後軽く遠心して E 細胞を集め、well 付プレパレートに蒔いて 50% グリセロールで封入、蛍光顕微鏡にて検鏡した。

## 5) E 細胞の皮下可移植性とマウス H-2 ハプロタイプの関係

各種近交系マウスあるいはコンジェニックマウスの皮下に E 細胞を  $2 \times 10^7$  移植し、固形癌の増殖程度を観察した。固形癌の増殖が見られなかった場合、それは退行

か休眠のいずれかであるが、癌休眠についての生物検定が済んでいないものについては、とりあえず、退行/休眠とした。

## 実験結果

### 1. 休眠癌と増殖癌の比較

drm マウスあるいは prg マウスの背部皮下に E 細胞 ( $2 \times 10^7$ ) を移植すると、癌の増殖速度は図 1 のごとくであった。prg マウスにおける癌の状態は、周辺部癌細胞の顕著な増殖像（細胞分裂頻度 = 0.024）、多様な白血球の浸潤、そして癌組織の壊死像とが混在し、かつ、新生血管の侵入も多く認められた（図 2-A, B）。これに比し、drm マウスの皮下では移植した E 細胞集団は大部分が退行してケーキ状の小粒になっている。小粒組織は、中心に退行変性した癌細胞の集団がありその周囲を多くの繊維芽細胞が取り囲んだ組織像が一般的で、まれに低頻度の細胞分裂（分裂頻度 = 0.001）を示す生きた癌細胞の小集団が見られる時があった（この生きた低頻度分裂の細胞群が休眠状態の癌細胞と考えられる、図 2-C, D）。また概して、小粒中への新生血管の分布は少なかった。

### 2. 休眠癌の休眠期間

drm マウスの背部皮下に移植した E 細胞はケーキ状小粒となるが、その中に癌細胞が生きて残存する期間に

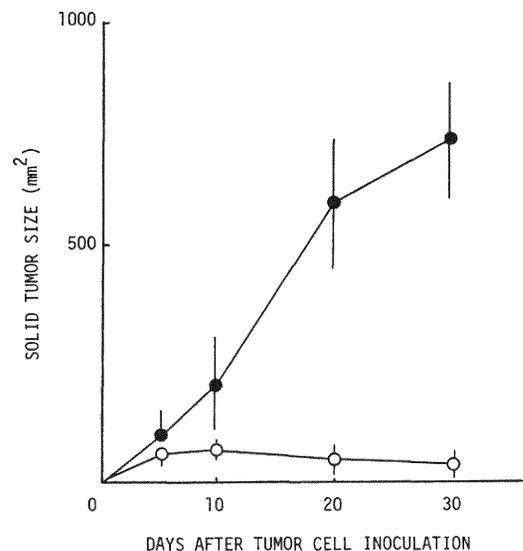


図 1 drm マウスと prg マウスの背部皮下における E 細胞の増殖性  
○: drm マウス (F14), ●: prg マウス (F6)

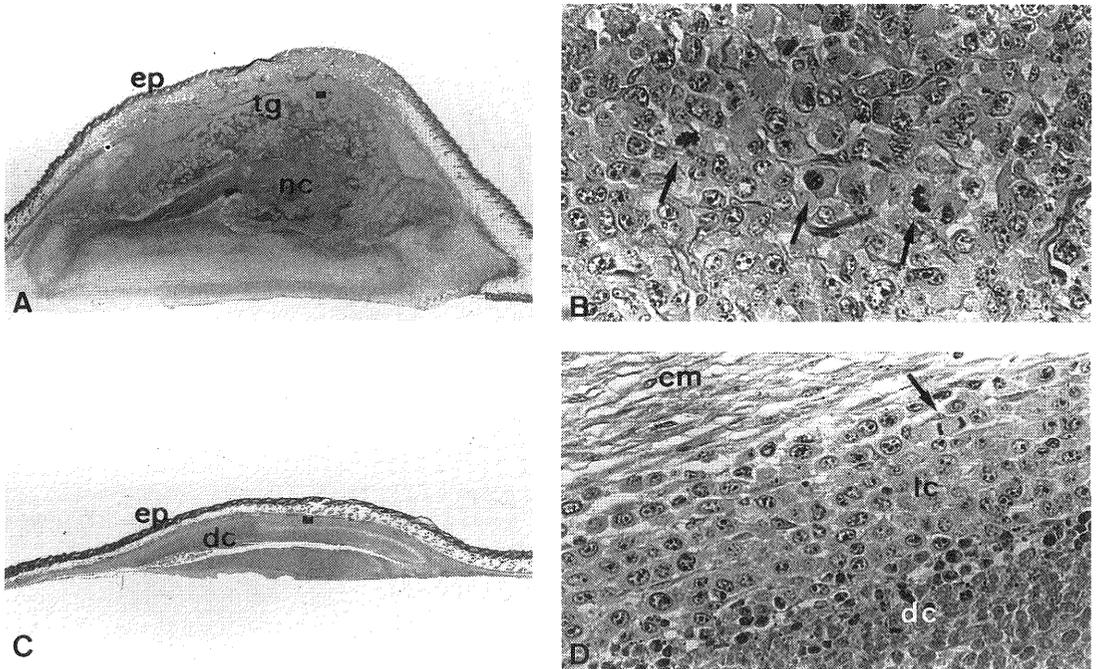


図 2 増殖固形癌と休眠癌

(A) prg マウス背部皮下の増殖固形癌 (E 細胞  $2 \times 10^7$  移植後74日目), ep: 表皮, tg: 癌増殖巣, nc: 壊死巣, azan 染色 ( $\times 6$ ). (B) 同じく図 A 小囲みの拡大 ( $\times 360$ ), 活発な細胞分裂像が見られる (矢印). (C) drm マウス背部皮下のケーキ状小粒 (E 細胞  $2 \times 10^7$  移植後251日目), ep: 表皮, dc: 退行した癌細胞層, azan 染色 ( $\times 6$ ). (D) 同じく図 C 小囲みの拡大 ( $\times 310$ ). dc: 退行した癌細胞層, cm: 結合繊維層, vc: 生きている癌細胞 (矢印は細胞分裂中の細胞).

はかなりの個体差がみられる。E 細胞を移植後30~500日間に小粒を摘出し、それを ddY-prg マウスや C57BL/6nu/nu マウス (無胸腺) の皮下に移し変えると、drm マウス背部皮下での滞留期間が100日未満の小粒は、大部分は覚醒し再増殖を開始して固形癌を形成した。中には drm マウス皮下滞留期間が500日近く経過した小粒でも再増殖を示した例があった (図 3)。それらの再増殖パターンは図 4 のごとくで、潜伏期を経た後に従来見られていたと同程度の速度で増殖するものが多かった。潜伏期間は、E 細胞が drm マウスの背部皮下に滞留した期間が長いほど長い傾向にあった。

### 3. 移植 E 細胞に対する drm マウスと prg マウスの初期反応

drm マウスあるいは prg マウスの背部皮下に E 細胞  $2 \times 10^7$  を皮下接種し、24時間目に接種部の末梢血管の透過性昂進度を比較すると、何れでも中程度の炎症反応があるが、両動物間に有為な差は見られなかった (デー

タ割愛)。

一方、E 細胞移植後、移植部への宿主細胞の浸潤状態を経的に調べると、およそ表 1 のごとき傾向が見られた。どちらのマウスでも E 細胞接種後1日目位からリンパ球と NK 細胞の出現が見られ、3日目頃よりは ruffle 状の活性マクロファージの出現があった。活性マクロファージの集積は drm マウスにおいて5日目頃より特に多く認められた。また、これと同時に、drm マウスにおいて移植した E 細胞の退行像が目立った。

### 4. ddY-drm と ddY-prg マウスの遺伝検査

リンパ球に対するモノクローナル抗体を用いた細胞傷害試験の結果、ddY-drm のリンパ球はクラス I に対するモノクローナル抗体では、表 2 に示すごとく、抗体特異性  $D^d \cdot H-2^s$  とのみ反応した。抗体特異性  $K^d$  には反応を示さないことから ddY-drm マウスの H-2K と H-2D の予想される genotype は s であろうと思われる。ddY-prg のそれは、抗体特異性  $K^b \cdot D^b \cdot H-2^q$  なら

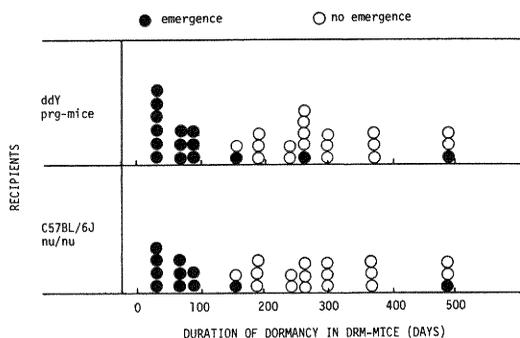


図 3 休眠癌の覚醒

●：覚醒して増殖開始，○：覚醒せず

表 1 E 細胞移植部への宿主遊走細胞の集積

		E 細胞移植後					
		6 h	1 d	3 d	5 d	11 d	18 d
NK	drm	-	+	+	+	-	-
	prg	-	+	+	+	-	+
Ly	drm	-	+	+	+	+	+
	prg	-	+	+	+	+++	+++
Mφ	drm	-	-	+	++	+++	++++
	prg	-	-	+	+	-	+
E 細胞の 退行度	drm	-	+	++	++	+++	++++
	prg	-	-	+	+	++	++

NK：ナチュラル キラー， Ly：リンパ球， Mφ：マクロファージ

表 2 ddY-drm と ddY-prg マウスの H-2 (クラス I)

モノクローナル抗体 コードNo. (抗体特異性)	細胞傷害率 (%)	
	drm	prg
030-110 (K <sup>b</sup> )	0.2	0
030-120 (K <sup>b</sup> · D <sup>b</sup> · H-2 <sup>q</sup> )	0	94.2
030-210 (K <sup>d</sup> )	0	0
030-390 (K <sup>k</sup> )	0	0
030-300 (K <sup>k</sup> · H-2 <sup>q,r</sup> )	4.1	70.2
030-260 (D <sup>d</sup> · H-2 <sup>s</sup> )	73.2	0

びに K<sup>k</sup> · H-2<sup>q,r</sup> と反応した。抗体特異性 K<sup>b</sup> ならびに K<sup>k</sup> には反応しないので、これの H-2K, H-2D の予想される genotype は q とと思われる。

クラス II については表 3 のごとき結果であった。drm マウスは抗体特異性 I-A<sup>b,f,k,p,q,r,s,u,v</sup> および I-A<sup>j,r,s</sup> と

表 3 ddY-drm と ddY-prg マウスの H-2 (クラス II)

モノクローナル抗体 コードNo. (抗体特異性)	細胞傷害率 (%)	
	drm	prg
040-101 (I-A <sup>b,f,k,p,q,r,s,u,v</sup> )	67.4	63.7
040-210 (Ia <sup>d,f,j,p,q,v</sup> )	0	61.1
040-420 (I-A <sup>k,r</sup> )	6.2	0
040-500 (Ia <sup>j,q</sup> )	1.0	73.1
040-520 (I-A <sup>j,r,s</sup> )	70.0	8.4

反応したが、Ia<sup>d,f,j,p,q,v</sup>、I-A<sup>k,r</sup>、Ia<sup>j,q</sup> とは反応を示さなかった。したがって、考えられる I-A は s とと思われる。prg マウスの方は I-A<sup>b,f,k,p,q,r,s,u,v</sup>、Ia<sup>d,f,j,p,q,v</sup>、Ia<sup>j,q</sup> と反応し、I-A<sup>k,r</sup>、I-A<sup>j,r,s</sup> には反応しなかった。考えられる I-A は多分 q とと思われる。つまり、クラス I, II に関し 2 亜系に遺伝的分離が認められる。

### 5. drm マウスと prg マウスの特性比較

drm マウスと prg マウスの外見ならびに解剖所見ともに大きな相違は認められないが、老齢の prg マウスにおいて眼球がやや突出傾向にある印象を受ける。また、体重比で見た脾臓重量が prg マウスがやや高い傾向にあったが、胸腺重量には差は認められなかった。また、リンパ球集団の中で CD4 と CD8 のサブポピュレーションにも有為な差は認めがたかった (データ割愛)。

### 6. E 細胞の表面抗原

E 細胞膜表面に H-2 遺伝子産物 (主にクラス I) の存在を検索したが、モノクローナル抗体の特異性が K<sup>b</sup>、K<sup>b</sup> · D<sup>b</sup> · H-2<sup>q</sup>、K<sup>d</sup>、K<sup>k</sup>、K<sup>k</sup> · H-2<sup>q,r</sup>、D<sup>d</sup> · H-2<sup>s</sup>、D<sup>k</sup> のいずれにも全く反応を示さなかった。したがって、少なくとも H-2 ハプロタイプが b, d, k, q, r, s の MHC 遺伝子産物は E 細胞膜表面には存在していないように思われた。

比較の意味で検査した他種の癌細胞：BAMC-1 (H-2 ハプロタイプが d の BALB/c マウスに methylcholanthren を塗布して発癌させた fibroma で、同系マウスにて継代中) は、癌細胞表面に宿主マウスと同じ H-2 ハプロタイプ d の遺伝子産物がパッチ状に認められた (写真省略)。

### 7. E 細胞の皮下可移植性とマウスの H-2 ハプロタイプの関係

E 細胞は 10<sup>5</sup> 以上の細胞数を腹腔に移植する限りどの系統マウス、つまり、どの様な H-2 ハプロタイプのマウスにも生着して増殖する。しかし、背部皮下に移植した場合は今回の実験が明かすように 2 × 10<sup>7</sup> という多数

表4 マウス H-2 ハプロタイプとE細胞の可移植性

strain	H-2	由来	皮下移植性
C3H (inbred)	k	日本エスエルシー	増殖
B.10BR (inbred)	k	日本エスエルシー	増殖
DBA/1 (inbred)	q	成和実験動物	増殖
ICR (outbred)	q?	日本エスエルシー	増殖
B10.SM (70NS)/Sn (congenic)	v	国立遺伝研	増殖
C57BL/6 (inbred)	b	日本エスエルシー	退行/休眠
BALB/c (inbred)	d	日本エスエルシー	退行/休眠
B.10Y/Sn (congenic)	p	国立遺伝研	退行/休眠
B10.R III (71NS)/01a (congenic)	r	国立遺伝研	退行/休眠
A.SW (congenic)	s	金沢大	退行/休眠
SJL (congenic)	s	金沢大	退行/休眠

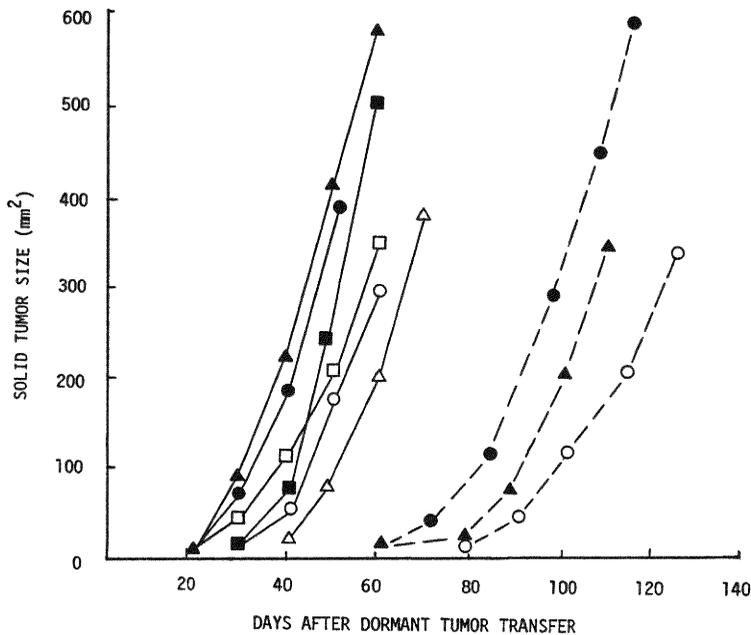


図4 休眠癌覚醒後の増殖速度

39日休眠癌(ケーキ状小粒)を prg マウス(—●—)ならびに C57BL/6Jnu/nu (—○—)へ移入. 62日休眠癌を C57BL/6Jnu/nu へ移入(—□—). 69日休眠癌を prg マウス(—▲—)ならびに C57BL/6Jnu/nu (—△—)へ移入. 83日休眠癌を prg マウスへ移入(—■—). 268日休眠癌を prg マウスへ移入(…▲…), 488日休眠癌を prg マウス(…●…)ならびに C57BL/6Jnu/nu (…○…)へ移入.

の細胞を移植しても増殖しない系統がある。各種近交系マウスに対する皮下可移植性を検討するため、代表的な H-2 ハプロタイプの近交系ないし congenic マウスを入手し、これらの背部皮下に E 細胞を同様に移植しその増殖能を調べた。結果は表 4 のごとくであった（増殖の見られなかったものについて、それが休眠であるかどうかの生物検定は未だ行っていないため、判定は退行／休眠となっている）。H-2 ハプロタイプが k, q, v は増殖グループに入り、一方 b, d, p, r, s は退行／休眠グループに分別出来た。

## 考 察

実験レベルで休眠癌をどの様に定義するかはかなり難しい面を含むが、ここではマウスの寿命（3年）を勘案し、少なくとも移植後明らかな増殖を示さずに60日（ヒトに於ける約5年）以上は宿主体内で生存し続けることを大体の目安にしたい。この点からすると、我々のモデルは十分に使用に耐えるものと思われる。

さて、近交系マウスで発癌させた癌細胞を同じ近交系マウスで継代している限り細胞表面の H-2 遺伝子産物は温存されている。そして、この癌細胞は H-2 ハプロタイプの異なる他の近交系マウスには移植は無理である。E細胞がマウス乳癌として発見された当時、いかなる遺伝的背景のマウスに由来したかは定かでない<sup>12)</sup>。その上、当時のマウスは近交系でなかったから、E細胞が多少なりとも遺伝的背景の異なるマウス腹腔を幾重にも継代し今日に伝わったことを意味する。その間、マウス腹腔内で宿主と合わぬ MHC 産物表現の癌細胞は連続的に淘汰され、そして、遺伝子変異により MHC 産物を欠くE細胞のみが生き残り今日に伝わったと考えられなくもない（事実、E細胞の核型はかなりの変異を示す）。この様な見地に立てば、E細胞が今日さまざまな遺伝的背景の近交系マウスに容易に腹腔内移植できること（ $10^5$ 以上の細胞数で）は理解しやすい。しかし、これはあくまでも腹腔内移植の場合であって、今回の実験が明かすように背部皮下に移植する限り結果は大幅に異なる。H-2 ハプロタイプが k, q, v の近交系マウスでは皮下でも増殖し固形癌を形成するが、少なくとも、H-2 ハプロタイプが b, d, p, r, s の近交系の皮下では  $2 \times 10^7$  細胞の接種でも増殖しない。しかるに、2グループを分ける遺伝的理由付けが見いだせないのである。ddY-drm と ddY-prg の関係も恐らくこの延長線上にある現象と思われる。

癌移植に際し、一般に遺伝的背景の不適合から強い拒

絶反応を受けた場合は移植癌は速やかに退行し、同系癌のごとく拒絶反応のほとんど無い場合は著しい増殖を示す。もし、持続した弱い拒絶反応の存在が休眠現象の出現に関係するとするならば、その弱い拒絶反応の実態を知る必要が起こる。そして、drm マウスに於ける休眠癌は prg マウスのみならず、拒絶を示す C57BL/6J の無胸腺マウス (C57BL/6J-<sup>nu/nu</sup>) へ移しかえると覚醒することから、その機構の一部に恐らく T 細胞を介在する細胞性免疫が関与している可能性は高い。その際、E細胞表面のどの様な抗原が認識されているのかは残された大きな課題の一つであろう。恐らく、拒絶反応の弱い非主要組織適合抗原遺伝子産物は永い継代の過程でも温存されている可能性はあるから、その辺の分析は重要であろう。ただ、drm マウスに於ける癌休眠は、免疫抑制剤（サイクロスポリン A など）投与によって影響（解除）されることは無かった<sup>8)</sup>。E細胞の皮下に於ける増殖と、皮膚局所における貪食細胞の機能および全身リンパ系との関連でさらに詳細な検討を重ねなければならない。

## 謝 辞

本研究は新潟大学学術奨励会より多大な研究補助金を頂き実行できました。ここに感謝の意を表します。また、文部省より科学研究費 (No. 01480510) の交付を受けました。

## 参 考 文 献

- 1) **Hadfield, G.:** The dormant cancer cell. *Brit. Med. J.*, **2**: 607~609, 1954.
- 2) **Wheelock, E.F., Weinhold, K.J. and Levich, J.:** The tumor dormant state. *Adv. Cancer Res.*, **34**: 107~140, 1981.
- 3) **Fisher, B. and Fisher, E.R.:** Experimental evidence in support of dormant tumor cells. *Science*, **130**: 918~919, 1959.
- 4) **Gimbrone, M.S.Jr, Leapman, S.B., Cotran, R.S., et al.:** Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. *J. Exp. Med.*, **136**: 261~276, 1972.
- 5) **Noble, R.L. and Hoover, L.:** A classification of transplantable tumors in Nb rats controlled by estrogen from dormancy to autonomy. *Cancer Res.*, **35**: 2935~2941, 1975.
- 6) **Weinhold, K.J., Goldstein, L.T. and Wheelock, E.F.:** Tumor-dormant states established with

- L5178Y lymphoma cells in immunized syngeneic murine hosts. *Nature*, **270**: 59~61, 1977.
- 7) **Siu, H., Viteta, E.S., May, R.D., et al.**: Tumor dormancy, 1. Regression of BCL-1 tumor and induction of a dormant tumor state in mice chimeric at the major histocompatibility complex. *J. Immunol.*, **137**: 1376~1382, 1986.
- 8) **Sato, N.L., Fujisawa, N., Kato, A., et al.**: Tumor dormancy and the effect of selected drugs on the tumor-dormant state. *Lab. Anim. Sci.*, **4(6)**: 555~560, 1992.
- 9) 月刊 **Medical Technology** 編: 染色法のすべて. 医歯薬出版, 東京, 1989.
- 10) **Janckila, A.J., et al.**: The cytochemistry of tartarate-resistant acid phosphatase. Technical considerations. *Amer. J. Clin. Path.*, **7**: 45~55, 1978.
- 11) **Sato, N.L., Fujimaki, M. and Niimura, S.**: Characterization of tumor-induced inflammation and the effect of some anti-inflammatory drug on the increased vascular permeability. *Japan J. Pharmacol.*, **37**: 31~38, 1985.
- 12) **Stewart, H.L., Snell, K.C., Dunham, L.J., et al.**: Ehrlich tumor. In transplantable and transmissible tumors of animals, Armed Forces Institute of Pathology, 317~324, 1956.
-