

絨毛癌の免疫と臨床

新潟大学医学部産科婦人科学教室

金沢 浩二・竹内 正七

Immunological and Clinical Aspect of Choriocarcinoma

Koji KANAZAWA and Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medicine, Niigata University

I. 緒 言

妊娠性絨毛癌 gestational choriocarcinoma は、その母細胞となる絨毛細胞 trophoblast が胎児に附属するものであり、患者と同種の関係にあることから、いわば自然に発生した同種移植腫瘍 allografted tumor とみなすことができる¹⁾。このことは腫瘍免疫学的にいろいろ興味ある理論を展開させてきたが、実際に、絨毛癌細胞に夫由来の主要組織適合性複合系 major histocompatibility complex, MHC 抗原が表現されているか否か、もし表現されているとすればどのように臨床の場に応用できるかという問題は、なお充分に解析されていない。

本稿では、これらの問題について教室の研究成績を中心に解説したいと考える。

II. 妊娠性絨毛癌について

絨毛癌には、妊娠性 gestational, 非妊娠性 non-gestational, 分類不能 unclassified なものがある。本稿では妊娠性絨毛癌を取りあげるが、絨毛癌のほとんどはこの category に属するものであり、以下単に絨毛癌と呼ぶことにする。なお表 1 に日本産科婦人科学会絨毛性疾患登録委員会による絨毛癌の分類を示した²⁾。

妊娠性絨毛癌は妊娠の既往のない女性に発症しえないことは当然があるが、この場合、正常妊娠分娩の絨毛細胞、流産の絨毛細胞、胞状奇胎妊娠の絨毛細胞などあらゆる絨毛細胞が癌化する。しかし、中でも胞状奇胎

表 1 絨毛癌 Choriocarcinoma

1. 妊娠性絨毛癌 gestational choriocarcinoma
 - a. 子宮絨毛癌 uterine choriocarcinoma
 - b. 子宮外絨毛癌 extrauterine choriocarcinoma
 - c. 胎盤内絨毛癌 intraplacental choriocarcinoma
2. 非妊娠性絨毛癌 non-gestational choriocarcinoma
 - a. 奇形腫性絨毛癌 choriocarcinoma of germ cell origin
 - b. 他癌の分化異常によるもの choriocarcinoma derived from dedifferentiation of other carcinoma
3. 分類不能の絨毛癌 unclassified choriocarcinoma

妊娠の絨毛細胞が最も絨毛癌を統発しやすいという従来からの統計的観察は、胞状奇胎絨毛細胞そのものの生物活性、母体との免疫的相関などに原因するものであろうとされている。

絨毛癌の肉眼的所見としては、子宮に発生する絨毛癌では、腫瘍の筋層内への破壊性浸潤を認め、出血と壊死を伴う。その他の部位に発生する絨毛癌も、原則として同様の肉眼像を呈する。組織的所見としては、合胞性絨毛細胞 syncytiotrophoblast, および Langhans 細胞 cytotrophoblast と認識される腫瘍細胞の増殖性破壊性病巣からなり、絨毛形態を認めない。固有の間質を欠如し、出血と壊死が著しい(写真 1)。

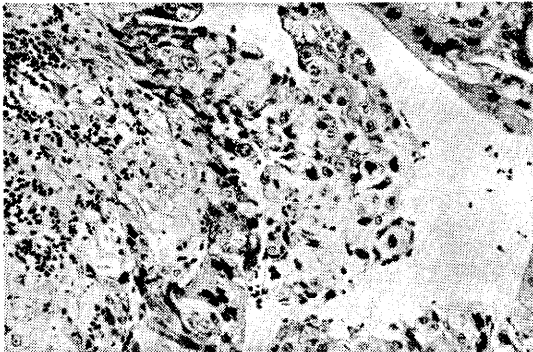


写真1 絨毛癌 (H.E., ×200)

次に癌化絨毛細胞は、その母細胞としての非癌化絨毛細胞の持つ機能を引き続き備えており、多種多様な物質を産生分泌する。中でも、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン human chorionic gonadotropin, hCG はその代表であり、本疾患の病態を把握する上に、きわめて有用な腫瘍マーカー tumor marker となる³⁾。

このようにして、絨毛癌には次のような特徴が要約される。① 絨毛癌は、それが胎児に附属する絨毛細胞の癌化したものであることから、患者にとって免疫的に同種移植腫瘍 allografted tumor が自然に発生したとみなすことができる。② 組織形態的に固有の間質ともいふべきところはいわば血液の pool からなっており、癌細胞が剥離遊離して血中に移行しやすいため、血行性転移を好発する。③ 種々の生物学的活性を有する物質を産生分泌するいわゆる機能性腫瘍 functioning tumor であり、中でも hCG は本疾患の基礎的臨床的研究に重要な情報をもたらしてきた。

絨毛癌は、その定型例においては、子宮になんらかの形で persist している絨毛細胞の癌化に始まり、すなわち、子宮に原発し、そこから血行性の全身性拡大をきたすというコースをたどる。

III. 絨毛癌の免疫

1. 絨毛癌の免疫的把握

既述の如く、絨毛癌は同種移植腫瘍とみなすことができる。その理論は図1の如くである。すなわち、動物実験に例えれば、その種の間で移植された腫瘍は同種移植腫瘍であり、原則としてそれは拒絶される。そこには、癌に特異的な抗原の他に、MHC 抗原が重要な働きをしているとされる。一方、絨毛癌をこれに例えてみると、まず妊娠している動物には同種の正常細胞（すなわ

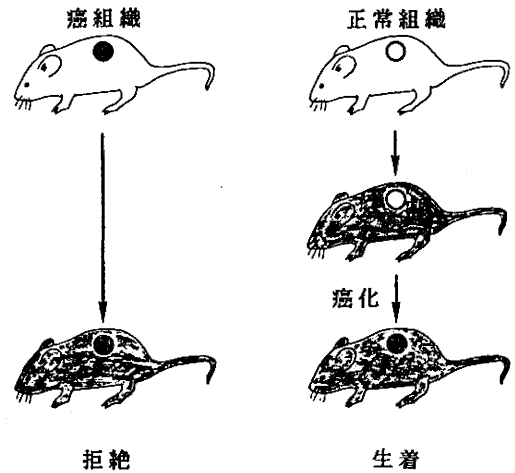


図1 同種移植腫瘍としての絨毛癌

ち、胎児の絨毛細胞)が移植されたとみなすことができ、次にこれが癌化したとすれば、その process に違いはあっても、最終的には、同様に、その動物にとって同種移植腫瘍が成立したとみなすことができる。しかし、原則としてそれは拒絶されることなく生着することになる。このように考えてみると、絨毛癌は患者にとって同種移植腫瘍が自然に発生したとみなすことができよう。それでは、なぜこれが生着して増殖し、患者を死に到らしめうるのであろうかという疑問が生じることになる。この疑問を解くためには、絨毛癌細胞に、実際に、どのような抗原が表現されているか、患者がこれに対してどのような免疫的応答をしているか、という基本的命題に迫らなければならない。

2. 絨毛癌と抗原

まず、単純に、絨毛癌細胞から分離採取した細胞をその患者リンパ球と混合培養すると、対照培養に比較して有意のリンパ球幼若比率を観察することができる。このことは、絨毛癌細胞にはその患者リンパ球が非自己と認識するような抗原が表現されていることをうかがわせる。

a. 正常絨毛細胞との対比による抗原

正常な絨毛細胞には、それに対する異種の抗体を利用することによって、多種多様な絨毛細胞に特異的な抗原性物質を証明することができる^{4) 5)}。例えば幾つかの単クローン抗体が反応する絨毛細胞の表面抗原、また、既述の hCG に代表される各種蛋白ホルモンなどである。表2に、当科で使用しないし作製した絨毛細胞の表面抗原

表 2 Mouse Monoclonal Antibodies Reactive On Human Trophoblast

antibody	immunogen	reactivity			reference
		villous ST	villous CT	non-villous CT	
Troma 1	intermediate filaments of mouse trophoblastoma cells	+	+	+	Kemler et al. (1980)
anti Trop 1	BeWo (chorioca. cell line)	+	+		Lipinski et al. (1981)
CAM 5.2	HT 29 (colorectal ca. cell line)	+	+	+	Markin et al. (1984)
NOG 1	GCH-1 (chorioca. cell line)	+	-	+?	Watanabe et al. (1985)
NOG 2	GCH-1 (chorioca. cell line)	-	+	-	Watanabe et al. (1985)

abbreviations ST: syncytiotrophoblast, CT: cytotrophoblast

と反応する単クローン抗体をあげた。免疫酵素抗体法で検討すると、これらの抗体は、正常な絨毛細胞のそれぞれの population により反応性が若干異なっているが、同時に、絨毛癌細胞のある population とも反応する(写真2)。hCG に対する抗体についても、同様に、

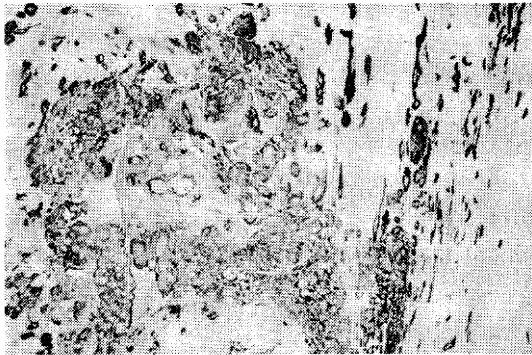


写真 2 酵素抗体法 (Troma, ×100)

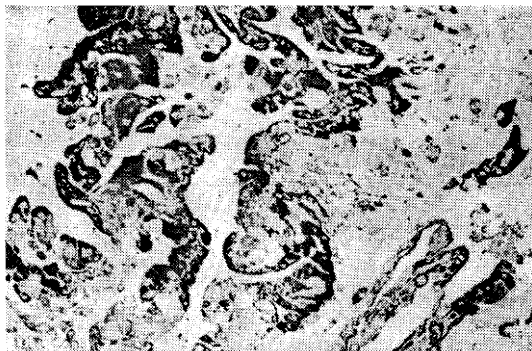


写真 3 酵素抗体法 (抗 hCG, ×100)

それらは正常な絨毛細胞にも絨毛癌細胞にも反応する(写真3)。すなわち、このような方法で検索する限りにおいて、正常な絨毛細胞と絨毛癌細胞とに、それぞれ異なった抗原性物質を検出することは、現在までのところ、不可能である。このことは、絨毛癌細胞に、その癌化する前の正常な絨毛細胞に存在しないような新しい抗原性物質が存在しているという可能性に否定的であるといえよう。

b. 患者からみた抗原

それでは、患者からみた場合、絨毛癌細胞に存在するどのようなものが抗原あるいは免疫原となりうるのだろうか。そのようなものは存在しないのであろうか。現在までのところ、少なくとも前述のような異種抗体によって証明できる正常な絨毛細胞や絨毛癌細胞の表面抗原あるいはそれに類似するような抗原に対し、患者が抗体を産生しているという証拠は得られていない。すなわち、同種の関係においては、このような意味での抗原は存在せず、それらの抗原はいわば癌胎児抗原 oncofetal antigen に例えて理解しておいてよいと推察される。ただ、最近、絨毛細胞の膜成分を抗原とした enzyme linked immunosorbent assay により、妊婦がこれと反応する IgG, IgM 抗体を産生しているとの報告⁹⁾がなされており、絨毛癌患者も含めて、なお今後の検索が待たれるところである。

次に、MHC 抗原に目を向けてみると、まず、絨毛癌患者は、妊婦と同様に、抗リンパ球抗体を産生していることが観察されている⁹⁾。表3に当科で経験した最近の症例についての免疫的検索成績を示した。すなわち、6例中3例において、患者の血中にその夫リンパ球に対する細胞障害性抗体の存在していることが観察され、

表3 The Results On HLA-Typing And Lymphocytotoxicity Test

Case	HLA Antigens	Number ^{#1} of Mismatches	Cytotoxicity ^{#2} against Husband's	
			T-cells	B-cells
T.K. Husband	A2, Aw31/Bw35, Bw44/Cw3, -/DRw8, - A10, Aw33/B12, Bw4/Cw3, -/DRw6, -	3 + 1 (?)	-	-
W.S. Husband	A2, A9/Bw16, Bw54/Cw1, -/DR4, - A9, A10/B5, Bw55/Cw3, -/DRw8, -	4 + 1 (?)	-	-
A.A. Husband	A2, A10/B5, B15/Cw3, -/DRw9, - A2, Aw31/B5, Bw4/Cw3, -/DRw8, -	2 + 1 (?)	+	+
A.Y. Husband	A9, A11/B15, Bw22/Cw1, Cw4/DR4, DRw9 A9, A10/B5, B15/Cw4, -/DR2, -	2 + 1 (?)	+	±
I.T. Husband	A2, Aw24/Bw51, Bw54/Cw1, -/DR4, - A2, Aw24/Bw44, -/Cw1, Cw3/DRw8, -	1 + 2 (?)	+	±
W.E. Husband	A9, A10/B40, Bw16/Cw3, -/DRw8, DRw9 A2, A9/B40, -/Cw1, Cw3/DRw5, DRw9	1 + 2 (?)	-	NT ^{#3}
K.K. Husband	A9, Aw19/B12, Bw51/-, -/DRw9, - A9, Aw19/B12, Bw54/Cw1, -/DRw6, -	1 + 2 (?)	-	-

#1. Number of mismatches in HLA-A, B, C antigens of spouses.

#2. Cytotoxic activity of patients' sera against their husbands' lymphocytes.

+: strongly positive, +: positive, ±: weakly positive and -: negative.

#3. Not tested.

さらに、パネルリンパ球によって分析すると、これら抗体が特定の human leucocyte antigen, HLA class I 抗原の型に対応するものであることも証明される。次に、もう一つ、絨毛癌患者は、妊婦と同様に、HLA class II 抗原と関連した抗体を産生していることも観察される。すなわち、患者の血中には、患者リンパ球（反応細胞）とその夫リンパ球（刺激細胞）との混合培養反応 mixed lymphocyte culture reaction, MLR を特異的に抑制する IgG 抗体の存在していることが観察され、さらに、パネルリンパ球を使用した MLR、および抗体活性の吸収実験などによって、これら抗体が HLA class II 抗原と関連していることが明らかにされている。

それでは、このような抗体を産生させる MHC 抗原は実際に絨毛癌細胞に表現されているのであろうか。ま

ず表4にあげた HLA の monomorphic determinant を認識する異種単クローン抗体を使用した免疫酵素抗体法によって検討すると次の如くである⁴⁾⁵⁾。すなわち、正常な絨毛細胞においては、HLA class I 抗原については、これを表現している population と、していない population が存在し、HLA class II 抗原については、これを表現している population は存在しない。絨毛癌細胞においても同様であり、HLA class I 抗原を表現している population を観察することはできるが、HLA class II 抗原を表現している population を観察することはできない。また、分子生物学的にもこれら細胞から HLA class I 抗原の mRNA が抽出されている⁶⁾。ただ、polymorphic determinant の表現については今後の問題として残されている。それでは、HLA class II 抗原の表現の可能性はないであろうか。教室で

表4 Antibodies To Detect HLA-Antigen On Human Cells

antigen	antidody	source	reference
HLA A, B, C	mouse mAB to monomorphic determinant (W6/32)	Sera-Lab.	Barnstable (1978)
HLA A, B, C	mouse mAB to monomorphic determinant	Cappel	
HLA DR	mouse mAB to monomorphic determinant	Cappel	

abbreviation mAB: mouse monoclonal antibody

表 5 Antigen Expression On Trophoblast In Choriocarcinoma

morphology	Troma 1	anti Trop 1	HLA A, B, C	HLA DR
cytotrophoblast-like				
a	+	+	-	-
b	+	-	+	-
c	+	-	-	-
syncytiotrophoblast-like	+	-	-	-

樹立した絨毛癌株細胞をモデルとして検討すると、同じく免疫酵素抗体法では HLA class II 抗原の表現を証明することはできない。しかし、これら細胞から mRNA を抽出し、HLA class II 抗原の cDNA probe による blotting analysis を行うと、明らかに HLA class II 抗原の mRNA を証明することができる⁶⁾。このことは、絨毛癌細胞における HLA class II 抗原の表現の可能性を示すが、なお、今後の検討が必要である。

このように、一方において、患者がその夫リンパ球に表現されている HLA class I 抗原および class II 抗原に対応あるいは関連した抗体を産生しているという証拠がありながら、実際にこれら抗体に対応あるいは関連する抗原が絨毛癌細胞に表現されているかについては尚不確実な点が多い。この問題に関して、そのような抗体が、その絨毛癌の原因となった既往の妊娠時に、胎芽胎児の刺激によって産生されたものではないかという推察がなされてきた。しかし、当科の検討によれば、絨毛癌患者におけるこれら抗体の推移が、その絨毛癌の病態とほぼ並行していることが観察されており、これら抗体に対応ないし関連する抗原が絨毛癌細胞に存在しないし表現されていることをうかがわせるところである⁷⁾。

IV. 絨毛癌の臨床

前項で述べたように、絨毛癌は同種移植腫瘍とみなされ、その病態に MHC 抗原およびその対応抗体がなんらかの形で関与していると推察されるが、その臨床への

feed back はなお不十分である。ここでは特に治療への応用について解説したいと考える。

既述のように、絨毛癌の治療においては、例え固型癌であってもむしろ全身性疾患として把えることが妥当であり、抗癌免疫法が基本的役割を果している。幸いにして癌細胞の抗癌剤に対する感受性は極めて高く、抗癌化学療法によって治癒しうる唯一の癌ともいわれる。抗癌剤としては methotrexate (MTX), actinomycin D (ACTD), cyclophosphamide (CPM), etoposide (EPT), cisplatin (CIS) などが多用される。これら抗癌化学療法によって病巣が十分に局限されれば、手術療法が適応される¹⁰⁾。脳転移巣に対しては、いわゆる blood brain barrier のために抗癌剤の病巣への到達度が低いことから、抗癌剤の髄液内注入療法や照射療法が施行されるが、病巣の control は容易でない¹¹⁾。このようにして得られた教室での組織確認絨毛癌64例の治療成績は表 6、図 2 の如くである¹²⁾。年別区分はそれぞれの治療内容の変遷にもとづいたものであり、最近では、有効な抗癌剤の開発とともに、その効果的な組み合わせが検討され、また、手術療法と照射療法との適正な併用も検討され、治療成績はめざましく向上しつつあるといえよう。

さて、絨毛癌に対する免疫的療法は、既述のような免疫的理論を背景として試みられてきたものである。それらは表 7 のようなものである¹³⁾。まず、hCG は正常な絨毛細胞および絨毛癌細胞が産生分泌する蛋白ホルモン

表 6 Result Of Treatment In Choriocarcinoma

group	no. of cases	no. of survival	no. of remission
1963-1969 MTX (MMC, NMO)	13	3 (23.1%)	3 (23.1%)
1970-1974 MTX, ACTD (VLB, MMC)	19	10 (52.6%)	10 (52.6%)
1975-1979 ACTD, MTX (VLB, CPM, CIS)	20	14 (70.0%)	14 (70.0%)
1980-1984 ACTD, MTX, CPM (CIS, VCR, ADM, EPT)	12	11 (91.7%)	11 (91.7%)
total	64	38 (59.4%)	38 (59.4%)

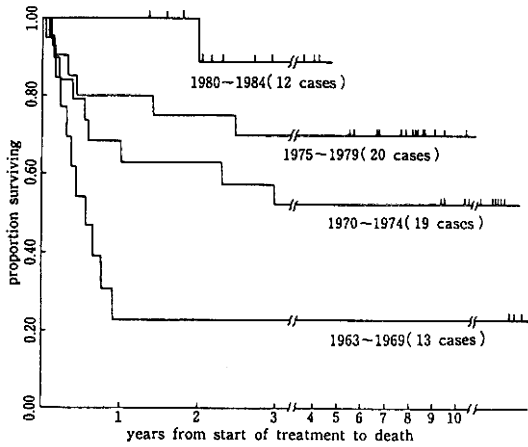


図2 Survival Curves Of Patients With Choriocarcinoma

表7 絨毛癌に対する免疫療法

1. 癌胎児抗原を想定した療法
抗 hCG
2. MHC 抗原を想定した療法
夫皮膚, 白血球, 精子による免疫
抗体の選択的除去
3. 非特異的療法
BRM
血漿交換

であり、絨毛癌の病態把握にきわめて有効な腫瘍マーカーとなっている。しかし、患者が hCG に対して抗体を産生しているという確実な証拠は得られていない。このことは hCG が絨毛癌の免疫的病態に一義的に関与していることに否定的な観察であり、免疫的療法への hCG の応用がむずかしいようにも感じられる。しかし、hCG は他に比類のない腫瘍マーカーであり、異種抗体を利用した免疫的療法が試みられつつあり、また、異種抗体に放射活性を与え、あるいは、抗癌剤を結合させて投与するいわゆる missile 療法への試みも検討されつつある。

次に、MHC 抗原を想定した免疫的療法として、絨毛癌細胞に表現されているであろう MHC 抗原の半分がその患者の夫に由来しているという理論的背景にもとづいて夫の皮膚、白血球、精子などによって能動的に特異的免疫応答を強化しようという試みが古くからなされてきた。しかし、残念ながら、このような試みが絨毛癌の病態に有利に働いたという確実な成績は得られていな

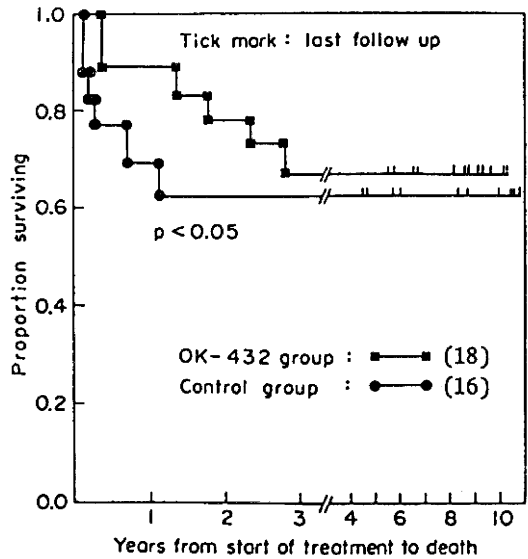


図3 OK-432 併用群と非併用群とにおける延命曲線

い。教室での観察によれば、患者はその夫由来の MHC 抗原に対応しないし関連する抗体を産生しているが、それらはむしろ病態とはほぼ並行関係にあり、それらが絨毛癌の免疫的病態に有利に働いているようには推測しがたい状況にある⁷⁾。したがって、そのような抗体はむしろ絨毛癌に対して促進抗体 enhancing antibody として働いている可能性があり、このような抗体の選択的除去も検討されなければならないであろう。

非特異的療法としては、biological response modifier, BMR の併用療法が中心となってきた。教室でも OK-432 の併用療法が有効であることを観察している(図3)が、BMR の併用療法は一般に抗癌化学療法の副作用を軽減するという点が重要であろう¹⁴⁾。

以上のように、絨毛癌への免疫的療法の導入は、その理論と期待とは裏腹に、なお注目すべき成果は得られていないといえよう。しかし、少なくとも BRM の併用療法は他癌にはみられない効果となっており、今後の研究は絨毛癌の治療成績の向上に確実につながっていくものと思われる。

V. 結 語

ヒト癌のうちで唯一の自然発生同種移植腫瘍とみなしうる絨毛癌について、その免疫的な理論と研究内容を解説し、その問題点を指摘した。さらに、それらの研究

成果がどのような形で臨床に、特に、治療に feed back されようとしているかについて解説した。特に、患者はその夫の MHC 抗原に対応ないし関連した抗体を産生しているが、そのような抗体を産生させる抗原が絨毛癌細胞においてどのように存在ないし表現されているのかということが最も重大な問題であろうと考えられる。

参 考 文 献

- 1) 竹内正七・金沢浩二：現代産科婦人科学大系，8c，p. 75, 1974.
- 2) 日産婦絨毛性疾患登録委員会：日産婦会誌，36：5, 1984.
- 3) 竹内正七・金沢浩二，他：治療，68：129, 1986.
- 4) Sunderland, C.A., Sasagawa, M., Kanazawa, K., et al.: Brit. J. Cancer, 51: 809, 1985.
- 5) 笹川 基：日産婦会誌，37：2010, 1985.
- 6) Davies, M. and Browne, C.M.: J. Rep. Immunol., 7: 285, 1985.
- 7) 梶野 徹・金沢浩二・竹内正七：日産婦会誌，35：2267, 1982.
- 8) Kawata, M., Parnes, J.R. and Herzenberg, L.A.: J. Exp. Med., 160: 633, 1984.
- 9) 高橋寛明：未発表.
- 10) 金沢浩二・竹内正七：産婦実際，30：289, 1981.
- 11) Kanazawa, K. and Takeuchi, S.: Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol., 25: 16, 1985.
- 12) 金沢浩二・笹川 基・竹内正七：産婦実際，34：1993, 1985.
- 13) 金沢浩二・竹内正七，他：日本臨床免疫会誌，6：407, 1983.
- 14) 金沢浩二・大野雅弘・竹内正七：日本癌治会誌，17：68, 1982.