

细胞因子和天然杀伤(NK)细胞

张宗梁

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

随着NK细胞的发现。NK细胞克隆的建立以及细胞因子(cytokines)中有些活性分子的高度纯化和分子克隆,为细胞因子和NK细胞相互关系的研究提供了不少新的认识。本文将对上述研究的一些新进展作概要综述。

一、一般概念

1. 细胞因子: 1966年,一些科学工作者发现,淋巴细胞体外激活后释放了非免疫球蛋白的糖蛋白分子能够抑制巨噬细胞的迁移,从而引起了研究淋巴细胞来源的活性因子的兴趣。以后的实验显示,淋巴细胞还产生许多其它活性成分,调节着白细胞的生长和功能。1969年Dumonde等定义这些活性成分为“淋巴因子”(“lymphokines”)。其实,与淋巴因子相类同的活性分子是能由非淋巴细胞产生。例如巨噬细胞,纤维母细胞,角质细胞和各种转化细胞系等。因此,在1977年Cohen及其同事提议,把所有这些糖蛋白分子称作为“细胞因子”(“Cytokines”)^[1]。

1979年Oppenheim等发现,在致分裂原诱导下,培养的单核细胞中产生了维系淋巴细胞增殖的致分裂因子。Adrden等主张。把激活的单核吞噬细胞产生的,能提供T、B淋巴细胞增殖反应的因子称为白细胞介素-1(IL-1);由激活T细胞分泌的,提供T细胞增殖的活性分子称为白细胞介素-2(IL-2)^[2];把T细胞产生的诱导干细胞集落形成的分子定名为白细胞介素-3(IL-3)^[3]。T细胞还能产生刺激B淋巴细胞增殖的致分裂因子,这些因子被称为B细胞刺激因子。有些科学工作者倾向性地认为,这也是一种白细胞介素,但尚未正式命名。由于涉及本文的有干扰素(IFN),一种重要的淋巴

因子。也有白细胞介素-1,白细胞介素-2和B细胞生长因子(BCGF)等,因而我们采用细胞因子来统称它们。

2. NK细胞: 七十年代初或中期。在正常机体发现“天然”或“自发”杀伤肿瘤的效应细胞,因而人们把这类细胞称为天然杀伤(NK)细胞^[4]。实验提示。NK细胞在免疫监管中起着重要的作用^[5]。例如,一种白细胞颗粒生成异常的遗传疾病Chediak-Higashi综合症患者,具有正常延缓型超敏反应等免疫功能。但缺乏NK活性,这些病人常常死于高发的恶性淋巴瘤,认为与NK活性严重损害有关。又如,具有家族性黑色素瘤背景的成员,其T、B淋巴细胞功能完好,而NK活性低下,这些成员早年易患黑色素瘤和出现第二种肿瘤^[6]。最近有实验证明。NK活性缺如会促进肿瘤的发展和转移。NK细胞不需事先致敏就能杀死同种同基因。同种异基因和源于异种的肿瘤细胞,提示它们的识别系统和T淋巴细胞有别。NK细胞还能和非肿瘤细胞,例如胸腺细胞、骨髓细胞和腹腔巨噬细胞反应。显示它们在调节正常细胞分化和维持自身稳定中的作用。NK活性受遗传或组织相容性抗原基因H-2和HLA-B 12等控制^[7]。然而对靶细胞的识别是不受组织相容性抗原约束的。NK细胞具有非粘附和粘附两类^[8],表面无免疫球蛋白。具有Fc-IgG受体和绵羊红血球低亲合性受体。和靶细胞识别受体。NK细胞大于T淋巴细胞,小于单核巨噬细胞。NK细胞的胞浆内通常含有颗粒较大的嗜偶氮染料颗粒,所以也称为大颗粒淋巴细胞(LGL)。人体的LGL中70%有NK活性。LGL约占人外周血单个核细胞的7%,肺、脾脏、腹腔和淋巴结中的百分含量依次递减^[9]。

NK 细胞能为各种细胞因子迅速激活或增殖,也能分泌各种细胞因子。这些年来,NK 细胞的研究从基础免疫学扩展到各实践领域。如免疫监管,免疫治疗,预后指征等。NK 细胞受到充分重视可能三个原因,1. 发现时间不长,引起许多人兴趣;2. 在抗肿瘤、病毒等疾病中的重要监管作用;3. NK 细胞不仅是重要的效应细胞,而且是重要的免疫调节细胞。

二、干扰素(IFN)对NK功能的调节

IFN 是淋巴因子中最早纯化和克隆的糖蛋白。IFN 是异质的。通常把 IFN 分为 I 型和 II 型两类。I 型 IFN 由病毒感染或细菌刺激的白细胞和纤维母细胞产生,也称 IFN- α IFN- β 。II 型 IFN 也称免疫 IFN 或 IFN- γ 。IFN- γ 由特异抗原、致分裂原或其它刺激剂通过淋巴细胞产生。人体 IFN- α 与 IFN- β 基因位于第 9 对染色体,IFN- γ 位于第 12 对染色体。IFN- γ 分子量较高(35,000—70,000)对酸(pH 2.0)和热(56 $^{\circ}$ C)敏感^[10]。根据诱导信号的不同,NK 细胞可产生 α , β , γ 三种 IFN^[11]。

关于 IFN 对 NK 活性的调节作用可从 1977 年谈起。当时 Trinchieri 等观察到,人体肿瘤和病毒转化细胞株和淋巴细胞混合培养,上清液出现具有 IFN 特征,阻遏病毒的活性成分,这些 IFN 能够增强 NK 活性,实验证明,IFN- α , IFN- β 。和 IFN- γ 都能显著增强 NK 活性,但不同种类的 IFN 在增强 NK 活性上显示强弱的差异。例如,人体来源的 IFN 在应用量少于 50 单位即能增强 50% NK 活性的,有 IFN- α : β 2, β 3, γ 1, γ A, γ C, IFN- β 和 IFN- γ 。而其它的 IFN 活性较弱。需用上述 10 倍量才能达到 50% 的活性增强,这些较弱活性的 IFN 是 IFN- α : α 1, β 1, γ 2, γ 3, γ 4, γ 5, γ D, γ G。IFN 能增强 NK 活性的现象在大鼠和小鼠研究中也同样观察到^[12,13]。实验指出,IFN 与小鼠脾脏细胞在体外只需作用 5—10 分钟,无论在 4 $^{\circ}$ C 或 37 $^{\circ}$ C 都能使 NK 活性显著增加。NK 与 IFN 细胞在体外作用 30—

60 分钟能引起 NK 活性的最大增强。应用 IFN 诱导剂,例如多聚肌苷酸:多聚胞苷酸(Poly I;C),双二乙氨基乙基苄酮(tilorone),短小棒状杆菌(C Parvum)等注入人体,大鼠、小鼠,都能观察到 NK 活性的增加和体内 IFN 产生相关。各种肿瘤病人注射 IFN 后两天能观察到 NK 活性升高。IFN 增强 NK 活性的机理颇为复杂。目前了解还少。实验证明,IFN 与 NK 细胞直接作用就可引起活性增强,此增强效应必须依赖 NK 细胞的新 RNA 和蛋白合成。IFN 对 NK 细胞活性增强效应可能涉及两个方面,即诱导无活性的 NK 前体细胞分化为新的效应细胞,同时又能增强已成熟 NK 细胞杀伤肿瘤的能力,其具体效应可能是:1. 诱导 NK 前体细胞产生对靶细胞的识别受体,2. 触发已和靶细胞结合但无杀伤功能 NK 细胞中溶解肿瘤细胞的代谢系统,3. 增强已激活 NK 细胞溶解肿瘤的活性,4. 促进 NK 细胞重复对肿瘤细胞的杀伤。应用高度纯化的 NK 细胞通过单个细胞琼脂糖细胞毒性鉴定技术(Single cell agarose cytotoxicity assay)在软琼脂糖介质中直接观察 IFN 处理后的细胞毒性效应,LGL 和靶细胞结合比例和重复杀伤功能,似乎支持了上述假设。鉴于 IFN 与上述效应和新 RNA 和蛋白合成密切相关。提示 IFN 引起的 NK 细胞新 RNA 和蛋白合成可能直接诱导 NK 细胞分化,装配识别受体和构成溶解肿瘤所必需的酶和其它活性成分。

三、白细胞介素-2(IL-2)对NK功能的调节

IL-2 是刺激正常 T 淋巴细胞和 T 细胞克隆增殖的重要淋巴因子,对它的分子本质了解较透彻^[14]。人、长臂猿、小鼠 IL-2 已获电泳均一成分。人和小鼠 IL-2 基因编码的重组 IL-2 受体的单克隆抗体相继获得^[15,16]。为 IL-2 对 NK 功能的研究起了很大推动作用。

八十年代初期,科学工作者分别报告 IL-2 可以直接引起小鼠和人体 NK 的增殖效应。1983 年 Domzig 等证明,人体 NK 活性的呈现

和增强与 IL-2 密切相关。应用三种性质不尽相同的分析柱和等点聚焦分离和纯化。获高纯度的 α -IL-2, β -IL-2 和 γ -IL-2 三部分。它们都能迅速增强 NK 活性(4 hr, ^{51}Cr 释放试验)。应用低剂量的 IL-2 能使原有 NK 活性在短时间内达很高水平,可能系 IL-2 对 NK 细胞的超诱导效应。为了进一步确定 IL-2 对 NK 活性的调节作用,加入抗 IL-2 单克隆抗体,以去除 IL-2 导致 NK 活性下降到对照的 1/2 水平。为了验证残留活性是否是先前 IL-2 激活所致,故用抗 IL-2 单克隆抗体处理 16 小时, NK 活性进而急骤下降,作用 20 小时, NK 活性全部丧失。相反,加入 IL-2, NK 活性逐步恢复。这说明 NK 细胞可能象 T 淋巴细胞一样,其活性表达是一直需要 IL-2 的。NK 细胞激活可能通过这样一个模式,即由 IL-2 把无活性的 NK 细胞转变为‘起始激活’态,这相当体内观察到的自发 NK 活性,加入少量 IL-2 或 IFN 使它们全部进入激活态,一旦全部激活,迅即显示 NK 活性增强^[17]。无胸腺小鼠脾脏是不能产生 IL-2 的,然而应用 ConA 或 PMA 也能诱导少量 IL-2 产生。值得提及的是,无胸腺小鼠体内 NK 活性可能由 IFN 和其它活性因子诱导的,一个有趣的结果证明, IL-2 刺激了 IFN 的产生。其产生 IFN 的效应细胞是 NK 细胞而不是 T 淋巴细胞。这也许是休止 T 淋巴细胞缺乏高亲合性 IL-2 受体的缘故。但是, NK 细胞和 IL-2 作用后能立即作出反应,产生 IFN 和增强细胞毒性。涉及上述反应的 NK 细胞 IL-2 受体的本质尚不清楚。因为和 IL-2 受体有颇强反应的抗-Tac 抗体并不能封阻 IL-2 对 NK 细胞的反应。但当 NK 分泌 IFN 后,抗-Tac 抗体却能封阻它的增殖效应。这表明,此时表达的 IL-2 受体和前者有别。NK 细胞与 IL-2 反应后诱导 IFN 产生可能是体内免疫放大机理的重要线索。

尽管不少实验证明,大部分 NK 细胞能与 IL-2 和 IFN 反应。但也有一些报道指出,有些人和小鼠的 NK 细胞只对这两种淋巴因子中的

一种因子起反应,其机理尚不清楚。

四、白细胞介素-3(IL-3)对 NK 功能调节

IL-3 是协助 T 细胞(Lyt1⁺2⁻)和其它许多白细胞来源的细胞系经凝集素刺激后所分泌的糖蛋白,具有颇广泛的生物活性。例如刺激不成熟多潜能细胞的增殖,肥大细胞的生长等,但最主要的是 IL-3 的多种集落刺激活性。IL-3 还能体外诱导无胸腺小鼠脾脏细胞和一些细胞系产生高水平的 20 α -羟基类固醇脱氢酶(20 α SDH),此酶催化黄体酮还原为 20 α -二氢黄体酮,因而人们通过测定此酶活性来量度 IL-3 的含量^[18]。IL-3 的作用远不止这些。实验证明, IL-3 还能引起小鼠天然细胞毒性细胞(NC)抗肿瘤效应的增强。NC 细胞对非淋巴样实体肿瘤的溶解能力尤强。根据 1982 年在美国 Rougement 召开的 NK 细胞国际讨论会建议, NK 细胞的定义不仅应包括经典的 NK 细胞,也应包括如 NC 细胞在内的天然效应细胞,因此把 IL-3 对 NC 的增强效应也列入本文内容。

五、白细胞介素-1(IL-1)对 NK 细胞的调节

IL-1 用单核巨噬细胞和其它细胞产生,分子量范围为 2-75 kDa。现在一般描述的是小分子量的活性分子,分子量为 17 kDa,系蛋白降解产物,75 kDa 是该分子的聚合物。人与小鼠的 IL-1 已纯化,其抗血清亦已制备。小鼠和人的 IL-1 基因已克隆,并在大肠杆菌和爪蟾卵母细胞中表达^[19]。编码人 IL-1 α 和 IL-1 β 的 cDNA 克隆已从人巨噬细胞 cDNA 库中分离^[20]。IL-1 β 的基因位于第 2 对染色体长臂的 14 区,而 IL-1 α 的基因位点尚未确定。实验显示, IL-1 的合成主要控制在转录水平。IL-1 在免疫和炎症反应中具有诸多功能,除刺激胸腺细胞增殖,激活 B 淋巴细胞,增加 Ia/DR 抗原,诱导 T 细胞 IL-2 受体表达和中性白细胞增多外, IL-1 还能诱导肝脏分泌急性期蛋白(如血纤维蛋白原等)的产生和诱导发热,刺激骨质吸收等效应。最近有报道提示, IL-1 对

NK活性可能有直接增强功能。一般认为,IL-1通过协同IFN和IL-2的作用来增强NK细胞的抗肿瘤活性。本世纪初,已有人应用粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)的培养试剂科利氏毒素来治疗许多肿瘤。病人注射此细菌产物后,体温高达40.6℃,最后症状显著改善,疗效明显^[21]。现知IL-1,IFN和肿瘤坏死因子(TNF)都能诱导发热^[6]。病人高热后获得治疗效果是否部分归因于这些细胞因子在增强NK活性和抗肿瘤中起了重要作用,是值得深入探讨的。

六、IL-1在抗肿瘤中的作用

1984年Scala等报道,富集的LGL受细菌脂多糖LPS刺激后分泌了一种可溶性因子,具有人体IL-1的生化 and 生物学特征,并指出,LGL的天然细胞毒性和IL-1是由同一种克隆细胞产生的^[22]。从而提示了LGL的抗肿瘤效应和IL-1产生的密切关系。

Robson实验室指出,原发性肝癌病人NK活性降低,其分泌IL-1的能力同样低下。最近他们的研究揭示,高纯度IL-1和NK敏感肿瘤靶细胞K562在37℃温育1小时,显著增加肝癌和其它肿瘤病人LGL和K562肿瘤的结合率与杀伤效应。根据他们的实验,各种肿瘤病人的瘤块较大时,其NK活性低下,反映在IL-1合成能力上的缺陷。用IL-1处理K562后,无论癌病人或和正常人来源的NK细胞都具有良好的杀伤效应。这些结果说明,IL-1在NK细胞和靶细胞作用中的重要性^[23]。

香菇多糖(lentinan)已作为免疫佐剂来增强人体单核细胞合成IL-1^[24]。它是否也能助长NK细胞的IL-1合成?祖国医药宝库中哪些药物或制剂也能增加LGL分泌IL-1?应该加强研究和开拓。

NK活性的抑制也可由抑制性细胞介导,最常见的抑制细胞是抑制性巨噬细胞^[9]。实验表明,抑制性巨噬细胞通过体外、体内免疫调节剂处理,可消除其抑制活性,增强IL-1等细

胞因子的合成,显著增强NK活性的表达^[25,28]。

IL-1为什么具有这些功效?关于这方面的研究尚处于假设或初步阶段。有报告认为,IL-1可能象钙离子载体,可运载二价钙离子,越过细胞膜,使膜内Ca²⁺离子浓度增加,最后导致细胞膜磷脂酶A₂激活。膜上磷脂水解引起花生四烯酸释放,通过环氧酶途径导致前列腺素产生(达一定浓度可抑制IL-1分泌和Ia/DR表达)。另外,膜的代谢改变,影响唾液酸水平使肿瘤细胞‘胚胎样抗原’显露,和有效提高NK细胞表面的识别受体,估计这与小鼠胸腺细胞的IL-1作用后,构成细胞类脂粘度增加,从而提高了胸腺细胞抗原结合部位是具有相似的机理。但Oppenheim等不认为IL-1是Ca²⁺载体,并指出IL-1可能与钙离子的通道形成有关。

七、人体LGL产生细胞因子

NK细胞除具有抗肿瘤活性外,还能产生多种细胞因子。实验表明,LGL能产生IFN- α ,IFN- β 和IFN- γ ,分泌IL-1、IL-2,合成诱导造血细胞分化和增殖的集落刺激因子(CSF),B细胞生长因子(BCGF)和杀伤肿瘤的NK的细胞毒性因子(NKCF)。为了更直接和更明确地了解同一克隆细胞是否能产生一种以上的细胞因子,研究者们把Percoll富集的LGL进一步用各种特异性单克隆抗体处理各亚群细胞,经荧光素-激活细胞分类仪(fluorescence-activated cell sorting)把各亚类LGL作进一步分离,制备各种LGL克隆。结果指出,高纯度的LGL和ConA或PHA反应,能诱导显著量的IL-2,IFN- γ BCGF和CSF。LGL用LPS诱导可产生显著量的IL-1。它们除了刺激小鼠胸腺细胞增殖外,还能替代巨噬细胞诱导PHA对淋巴细胞的增殖反应。这些IL-1的生理、生化特性与单核细胞产生的IL-1相类同。应用K562和MOLT-4肿瘤(T细胞肿瘤)一起培养,可诱导耐酸(pH 2)和耐热(56℃)的NK细

胞的细胞毒性因子(NKCF)。产生 IL-2 的 LGL 细胞具有 OKT 11⁺, HLA-DR⁺ 和 OKM 1⁻ 的表型,而产生 IL-1 的 LGL 细胞具有 HLA-DR⁺, OKM 1⁺ 和 B 73,1,1⁺(NK 细胞 Fc 受体和 NK 的其它相关分子)表型。HLA-DR 阳性和 IL-1 产生相关的 LGL 细胞能否作为协助细胞呈递抗原给 T 淋巴细胞? 实验指出,HLA-DR 抗原阳性,分泌 IL-1 的 LGL 亚群对可溶性抗原 SLO 和葡萄球菌蛋白 A 的免疫反应起着显著的协助效应。为了更直接了解细胞因子的分泌和抗肿瘤细胞毒性的关系,测试的所有 LGL 克隆结果表明,产生细胞因子的克隆并不都具有溶解肿瘤的功能,然而,所有的克隆都能产生 IFN- γ , 其中有半数还能产生 IL-1 和 IL-2。十分有趣的是,有的 LGL 克隆能合成 IFN- γ 和一种白细胞介素外,并能在不同培养时间里,从合成 IL-2 转变为合成 IL-1^[20]。

最近, Procopio 等进一步指出,人体 LGL 经 PHA, ConA 和 PWM 刺激后产生大量 BCGF, 这些 BCGF 也可以在 LGL 和 K 562 肿瘤结合后产生, 这些分子量为 20000 和 45000 道尔顿热(56°C)及胰酶敏感的 BCGF 能引起 B 细胞增殖。实验证明, LGL 产生的 BCGF 和 T 淋巴细胞产生的 BCGF 在生化特征和生物活性上相同,并显示产生 BCGF 的 LGL 亚群具有 3G 8⁺, HNK⁺, OK11⁺, DR⁺, OKT 3⁻ 和 LeuM⁻ 的表型。LGL 分泌 BCGF 的发现,提示具有 NK 活性的 LGL 在介导早期 B 淋巴细胞免疫反应中的重要作用。也有报告指出, NK 细胞可以介导对 B 淋巴细胞的增殖抑制效应。这可能是 LGL 纯度、激活程度和实验条件不同导致 LGL 对 B 细胞刺激或抑制增殖不同效果^[30]。

总之, LGL 合成各种细胞因子的实验结果表明。1. 外周血单个核细胞所产生的各种细胞因子,其中有一部分来源于 LGL, 2. LGL 或 NK 细胞合成各种细胞因子的免疫生物学意义可能反映在它们的抗肿瘤,抗病毒等感染的细胞毒性效应和自我与非自我免疫效应细胞间的

调节作用。

八、小 结

本文简要叙述了具有大颗粒淋巴细胞(LGL)特征的 NK 效应细胞抗肿瘤活性增强和各种细胞因子免疫调节作用的密切关系,提示分子免疫调节已进入一个崭新阶段。应用 NK 或 LGL 克隆技术证明, NK 细胞不仅是免疫监管的重要效应细胞,也是合成多种细胞因子的免疫调节细胞。LGL 各亚群产生的细胞因子不尽一致,构成了异质的 LGL 细胞合成细胞因子的多样性,它们的异质性或分泌细胞因子的多样性可能是形成复杂的多细胞反馈网络至关重要的。细胞因子对 NK 细胞作用的研究现处于起始阶段,还有许多问题有待研究阐明。例如,各种细胞因子是如何作用于 NK 细胞膜或相应受体的,怎样改变细胞的生化代谢和基因活动的,加强这方面研究有利于我们对复杂的分子与细胞免疫调节网络的精确认识创造条件,从而有效地应用这些知识来指导抗肿瘤和其它疾病的治疗。

参 考 文 献

- [1] Preface, 1983, In: Interleukins, Lymphokines, and Cytokines, Proceedings of The Third International Lymphokine Workshop., Oppenheim JJ, et al., Academic Press.
- [2] Adrden LA, et al., 1979, *J. Immunol.*, 123: 2928—2929.
- [3] Ihle JN, et al., 1981, *J. Immunol.*, 126: 2184—2189.
- [4] Herberman RB, 1982, *Hospital Practice*, April: 93—103.
- [5] Den Otter W, 1986, *Cancer Immunol Immunotherapy*, 21: 85—92.
- [6] Phillips B, et al., 1985, *Cancer*, 56: 2789—2792.
- [7] Roder JC, et al., 1982, In: *Natural Killer Cells (Human Cancer Immunology Vol. 4)*, Serrou B, et al., eds., P. 169—184.
- [8] Chang ZL, et al., 1983, *Scand J. Immunol.*, 18: 451—459.
- [9] Herberman RB, et al., 1984, In: *Biologi-*

- cal Responses in Cancer Progress toward Potential Applications, 2: 121—144.
- [10] Trinchieri G, et al., 1985, *Immunology Today*, 6: 131—136.
- [11] Herberman RB, et al., 1984, In: Natural Killer Activity and Its Regulation, Hoshino T, et al., Excerpta Medica, P. 409—414.
- [12] Reynolds CW, et al., 1982, *Eur J. Immunol.*, 12: 557—582.
- [13] Minato N, et al., 1982, *J. Exp. Med.*, 152: 124—137.
- [14] Robb RJ, 1984, *Immunology Today*, 5: 203—209.
- [15] Nikaido T, et al., 1984, *Nature*, 311: 631—635.
- [16] Leonard WJ, et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 6957—6961.
- [17] Domzig W, et al., 1983, et al., 130: 1970—1973.
- [18] Andrew JH, et al., 1985, *J. Immunol. Meds.*, 83: 1—27.
- [19] Oppenheim JJ, et al., 1986, *Immunology Today*, 7: 45—56.
- [20] March CJ, et al., 1985, *Nature*, 315: 641—646.
- [21] Dinarello CA, 1984, *Rev. Infect. Dis.*, 6: 51—95.
- [22] Scala G, et al., 1984, *Nature*, 309: 56—59.
- [23] Herman J, et al., 1985, *J. Immunol.*, 135: 2882—2886.
- [24] Fruehauf JP, et al., 1982, *Immunopharmacology*, 5: 65—74.
- [25] 张宗梁等, 1984, 实验生物学报, 17: 435—445.
- [26] 张宗梁等, 1985, 实验生物学报, 18: 417—431.
- [27] Ichimura O, et al., 1983, In: Proceedings of 13 International Congress of Chemotherapy, Vienna, Austria, Janssen Pharmaceutica, P. 287/454.
- [28] Ichimura O, et al., 1984, In: Natural Killer Activity and Its Regulation, Hoshino T, et al., Excerpta Medica, P. 208—213.
- [29] Allavena P, 1985, *Cancer. Immunol. Immunotherapy*, 19: 121—126.
- [30] Procopio ADG, et al., 1985, *J. Immunol.*, 135: 3264—3271.

癌症研究的新前沿——肿瘤形成的遗传抑制(续)

Ruth Sager

与正常细胞的胞间相互作用所产生的转化细胞生长的抑制效应

正常细胞可以产生抑制转化细胞生长的物质。20多年前, Stoker 报道多瘤病毒转化的 BHK 细胞(一株叙利亚仓鼠肾细胞)的生长受到正常小鼠纤维母细胞的抑制^[53]。汇合生长的单层正常细胞抑制了与其接触的多瘤病毒转化的 BHK 细胞的生长。一旦细胞单层形成, X 光照射也不能减弱这一抑制效应。Stoker 认为该效应是由正常细胞内的生长抑制分子所介导的, 它向转化细胞的转移需要细胞间的直接接触。有人提出这种接触通过间隙连接(gap junction), Loewenstein 等对这种看法进行了检验, 他们对细胞的生长进行测量并对荧光示踪剂在细胞间的传递进行测定^[54], 并表明细胞生长的抑制与该连接沟通的程度相关。在

正常的与转化的 C3H/10T1/2 细胞系细胞接触时曾看到抑制效应^[55], 以此两系细胞为材料实验中, 用腺苷环化酶活化剂(forskolin)或环腺苷磷酸二酯酶提高细胞内环腺一苷的水平, 连结沟通增强, 生长抑制效应达到最高点; 相反用维生素 A (retinol)处理, 胞间沟通减弱, 导致转化细胞群体生长加速。

间隙连接可使分子量在 1500 以下抑制物分子通过, 这包括很少的多肽、脂类, 代谢的中间产物以及离子。但尚未证实生长抑制因子的大小正好在这一范围之内。

肿瘤生长抑制的机制

1. 癌基因作用的逆转

虽然单个癌基因不能引起癌症, 但癌基因有很强的细胞表型效应。狭义地说, 肿瘤抑制基因的最简单