

抗癌新武器

Interleukin-2

執筆：譚傳德

指導：王正怡老師

插畫：羅仁傑

前言

在去年（1985年）有關於癌症治療的研究最令全世界醫學界和癌症病人震驚的大概算是「人類白血球間素一二」（Interleukin-2）的免疫療法了。而更令人興奮的是這項研究在國內已在國科會的支持下於臺大外科和免疫實驗室悄悄進行了一年餘，並在實驗室中成功地證實，這種經由遺傳工程的IL-2物質可毒殺人類肝癌細胞，臺大醫院已將過程與結論寫成精湛的學術論文向國際發表，預料將引起各國癌症治療專家的矚目。

該項研究，簡言之，是用一種「白血球分離器」（Leukopheresis machine）將病人體內的白血球分離出來，然後再與Interleukin-2共同培養。在培養過程中，有些白血球轉變成「殺手細胞」，具辨識及攻擊癌細胞的能力。（圖1）

值得注意的是人體內本身也有Interleukin-2，但因含量太少，無法有效對付大腫瘤，所以我們可用遺傳工程的技術大量製造Interleukin-2，以期有效地「活化」白血球。

然後將處理過的細胞與Interleukin-2重

新注入病患體內，促進殺手細胞生長及增加。經過以上這種方式重複治療後，我們將發現腫瘤顯著縮小。

經過以上簡短的敘述，大家應該對Interleukin-2的面貌有所瞭解，假使你還很模糊，我只能告訴你，如果把Brutle比喻為tumor，Popeye比喻為白血球，Interleukin-2正是大力水手的菠菜！

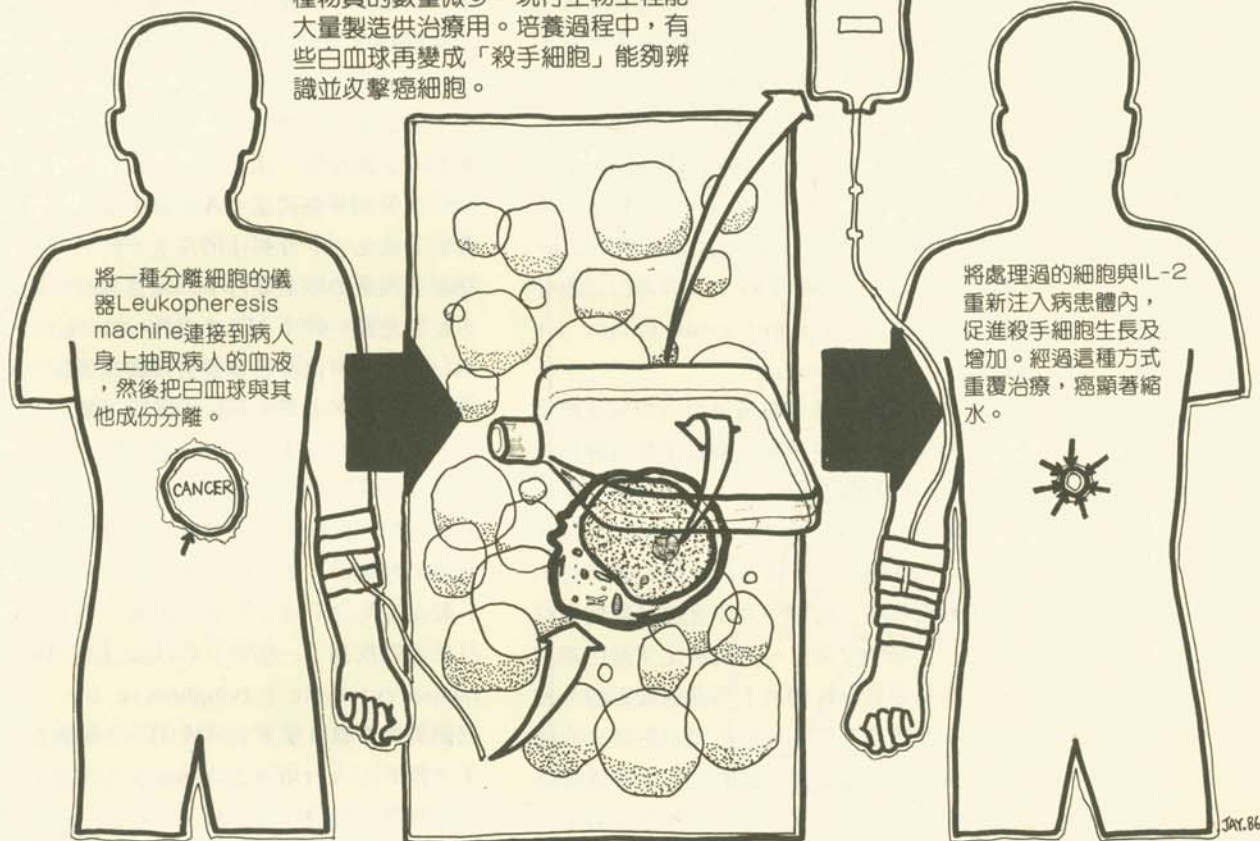
以下，筆者則分別就Interleukin-2的誘發、來源及其在體內的效應等等，為各位尤其是低年級的學弟妹們作基本的介紹。

有關Interleukin-2的想法究竟如何而來？

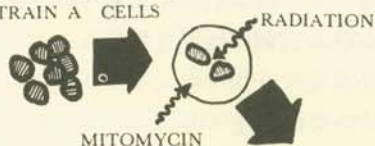
以前曾有一篇研究報告指出，將遺傳上不同的白血球混合培養時，它將發生種種的「變化」，包括細胞分裂、DNA合成的增加、母細胞型態的形成（blast formation）。這就是有名的混合白血球培養實驗（Mixed lymphocyte culture），簡稱「MLC」（圖2）。自此之後，便有學者懷疑，在其培養過程中，必有一種促使細胞分裂的神秘因子（Mitogenic factor）存在，而因培養過程中沒有其他細胞，那當然懷疑這神秘因子是由白血球而

圖 1

在實驗室中用Interleukin-2培養三天，IL-2可以刺激免疫系統反應。人體產生這種物質的數量微少，現行生物工程能大量製造供治療用。培養過程中，有些白血球再變成「殺手細胞」能夠辨識並攻擊癌細胞。



(STIMULATING CELL)
STRAIN A CELLS



有關淋巴球混合培養(MLC)的鑑定實驗方法，由不同個體而來的淋巴球（黑球及白球）混合培養，利用 H^3 -Thymidine的併入DNA來做定量的鑑定分析。

(RESPONDING CELL)
STRAIN B CELLS

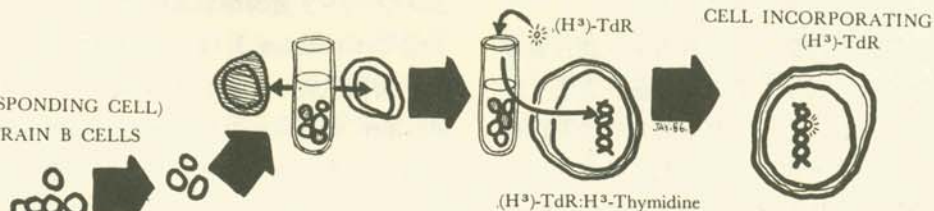


圖 2

2-WAY MLC(MIXED LYMPHOCYTES CULTURE) TEST PROCEDURE

來。

爾後，當然有一連串的實驗來探索其中的

奧秘，而尋求這個「促分裂因子」的線索便來自白血球混合培養的離心後的上清液了。由不

同的教授們的實驗，由不同的實驗內容，不同的研究細胞的對象，便有一大堆的結果及一大堆的專有名詞再加上一大堆的縮寫名詞來描述其中的「神秘因子」。諸如：促胸腺細胞分裂因子（Thymocyte mitogenic factor），簡稱 TMF；胸腺細胞活化因子（Thymocyte activating factor），簡稱 TAF；助殺手細胞因子（Killer helper factor），簡稱 KHF；胸腺細胞刺激因子（Thymocyte stimulating factor），簡稱 TSF；及促淋巴細胞分裂因子（lymphocyte mitogenic factor），簡稱 LMF。

後來，又有好事者在做淋巴細胞的連續培養時，證實有一種促細胞分裂因子能選擇性地激活「T 淋巴細胞」的生長，因而命名為 T 細胞生長因子（T cell growth factor），簡稱 TCGF。我們必須瞭解這個所謂能「選擇性的激活 T 淋巴細胞」的帽子並不是隨隨便便可戴上的，它必須發展出一套能測定 T 淋巴細胞生長的特殊定量分析體系！當這個鑑定體系被利用後，我們便可將其與由巨噬細胞而來的促細胞分裂因子分辨清楚。而我們知道由巨噬細胞而來的因子具有更廣泛的促細胞分裂對象。

經過一連串的研究以後，以前研究的 TCGF、TAF 以及 TSF 等等所表現出的根本就是一些類似或甚至相同的功能，所以在 1979 年於瑞士的 Ermatigen 所召開的第二屆國際淋巴球激活素（Lymphokine）研討會中便決定，將以往那些促淋巴細胞分裂因子統稱為「人類白血球間素一二」（Interleukin-2），簡稱為 IL-2。這也就是本篇所談的東西。

在科學家們找到這一個具有使人體白血球活化性質的神秘因子並將之命名統一之後，不少人已可純化此一因子，甚至製造它的基因程序也被標記出來。也就是說，利用遺傳工程的技術在實驗室大量製造此「神秘因子」——IL-2——已並非天方夜譚的事了！

Interleukin-2 的鑑定

在討論 IL-2 的種種之前有一些方法學（Methodology）上的問題是必須注意的，那就

是如何鑑定分析的？簡單來說，便是偵測受 IL-2 刺激的淋巴球株在細胞分裂反應，DNA 的新合成之量。而我們可用放射性氫（ ^3H ）來標記胸腺嘧啶 Thymidine，看 ^3H -thymidine 有多少併入 DNA 中便可間接看出細胞分裂的情形。但是值得注意的是有很多淋巴球株並非僅受 IL-2 的影響，除了 IL-2 以外，很多淋巴球株在受到某些抗原（Antigen）刺激後也會發生「活化」「分裂」的現象；此外，一種植物種子而來的凝血蛋白 lectin 也具同樣的效果。也就是說，除了 IL-2 之外，Antigen、lectin 也都可使淋巴球發生同樣的現象，因此在實驗中欲測定細胞發生的增殖現象誰曉得是那個傢伙玩的花樣？或者複雜一點，你根本搞不清那個傢伙在幫那個傢伙玩花樣？

所以，要做出令人信服的實驗結果，就必須控制好變因，要想好好控制變因，就要找到「聽話」而且「乖」的實驗對象。很幸運的是科學家們找到了一種叫「CTLL」（cloned mouse cytolytic T lymphocyte line）的淋巴細胞株（圖 3），它只受 IL-2 的刺激而活化，絕不因 lectin、antigen 或任何其他淋巴及非淋巴生長因子的刺激而增殖；甚至加入 lectin、IL-1（一種由巨噬細胞來的促淋巴球活化因子）或其他任何物質也不會增進 IL-2 對「CTLL」這個淋巴細胞株的效應。

這麼一來，當我們使用含有 IL-2 的培養基培養 CTLL 這個淋巴細胞株時，一有任何風吹草動（活化、分裂、增殖……等現象），就都算在 IL-2 的帳上。CTLL 之分裂現象隨著加入之 IL-2 量的增加而增加，因此可用以來定量（titration）IL-2。

大抵說來，IL-2 的鑑定和一般傳統做 Antigen 或 lectin 引起的淋巴球增殖的鑑定分析有三點不同：(1) 細胞材料不同。做 IL-2 的鑑定分析須用「CTLL」的淋巴細胞株，而且最好使用老鼠（mouse）的細胞，因為它對所有已知種類的 IL-2 都有反應。(2) 經 24 小時便可計算 ^3H -Thymidine 的併入 DNA 值。(3) 鑑定 IL-2 活性的培養基中 IL-2 的濃度必須以 $\log_2$ 的倍數稀釋以便算出劑量——反應曲線。

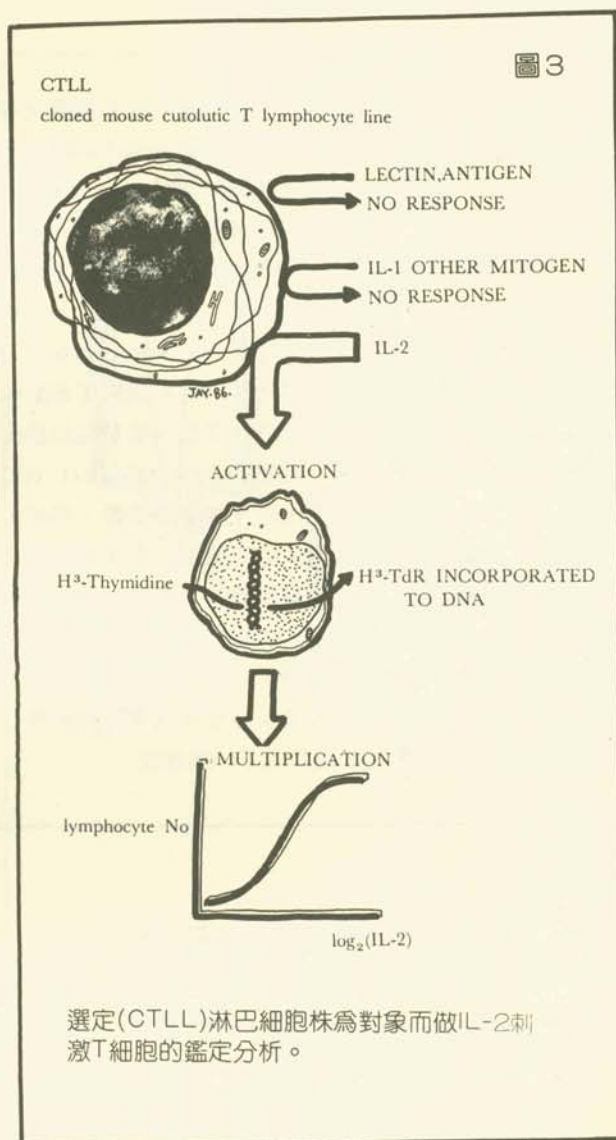
接下來便實際討論 IL-2 鑑別分析的曲線。在實驗中我們以有限量的 IL-2 來培養 CTLL 淋巴細胞株以測定其依賴 IL-2 的增殖程度，整個實驗可在 24 小時完成。而在缺乏 IL-2 時，細胞株可於 12 至 18 小時內停止生長增殖甚至死亡。很顯然地這個 CTLL 淋巴細胞株的增殖量乃受培養中的 IL-2 濃度的影響，將 IL-2 的劑量取 log 值則可看出其呈現約略對稱的 S 形曲線 (Sigmoid curve) (見圖 4)，由不同濃度的 IL-2 可造出不同增殖結果 (即 ^3H -thymidine 併入 DNA 值)，所以比較不同的反應曲線便可分析不同樣品中 IL-2 的活性。至於其中詳細的定量分析，則不在此介紹。

到目前為止，大家大概對 IL-2 的原始構思、實驗方法有一些瞭解，接下來再談談它的誘發及產生的問題。

誰在製造 IL-2?

再回到前面的 MLC 實驗，經過一連串的研究發現 IL-2 這個神秘因子，IL-2 當然非憑空而來，而我們在培養過程中惟一的便是白血球，故想當然耳其製造乃與白血球有關。但大家都不知道在這白血球包羅萬象的家族中到底是誰和這神秘因子有關，經過簡單的細胞分析我們找到了淋巴球。但是淋巴球又是一個複雜的家族，連醫科一年級的學生都知道它至少有 T 細胞和 B 細胞兩大系統，而 T 細胞中又至少包含了二種功能截然不同的細胞——輔助細胞 (Helper cell) 和鎮壓細胞 (Suppressor cell)。隨著免疫技術的進步，終於由淋巴球表面抗原檢測出，人類製造 IL-2 的細胞是包括輔助細胞和鎮壓細胞二種子集的 T 細胞；而鼠科動物製造 IL-2 的則僅限於 T 輔助細胞 (T-helper cell)。

當然，就目前所知 IL-2 是由成熟的 T 細胞所製造。但是在去年 (1985) 四月的免疫學雜誌 (Journal of Immunology) 曾發表一篇以異種性的免疫血清來培養鼠科的 B 細胞腫瘤 6 到 48 小時後，竟也獲得了一種神奇因子——TCGF (T cell growth factor)。威認



這個TCGF是由B細胞受到免疫血清中一種不明物質的刺激所製造，而這不明物質已被證實並非免疫抗體。詳細情形還有待進一步的研究。這項報告至少提供了一個訊息，那就是某種特別種系的B細胞也可製造出相同或類似T細胞所製造的IL-2的神秘因子！

當然，整個IL-2合成的過程也是令人著迷的話題，在誘發IL-2的釋放中包含了三條導火線：lectin或antigen和細胞膜的交互作用，免疫反應基因(Ir gene)暨其產物的存在，以及IL-1。這三條導火線之間的相對重要性及刺激順位並非完全為吾人所瞭解，但是其間相關性的研究對IL-2製造的調適的瞭解却非常重要。現行所知者基本上就是T細胞受

激活後，基因被活化然後經種種的「譯碼過程」(包括Transcription及Translation)並分泌至細胞外，最後才製造出成品——IL-2，此時在培養基中才測得其存在。詳細的過程則在IL-2的分子生物學的討論範圍內，等一下會稍加介紹。

衆所周知，免疫干擾素(Interferon)是免疫反應的一調節因子，它可調節T細胞和B細胞的活動性，此外，某些巨噬細胞的活化過程和天然的殺手細胞(Natural killer cell)的活動力也受到免疫干擾素的影響。那麼，免疫干擾素是否對IL-2的製造有所影響呢？已有人用鼠科的T輔助細胞⁽³⁾來證實免疫干擾素確可對鼠科的T輔助細胞的活動力和IL-2的製造有增強的效應。

除了免疫干擾素，還有那些東西可影響IL-2的製造呢？我們看下一個標題：

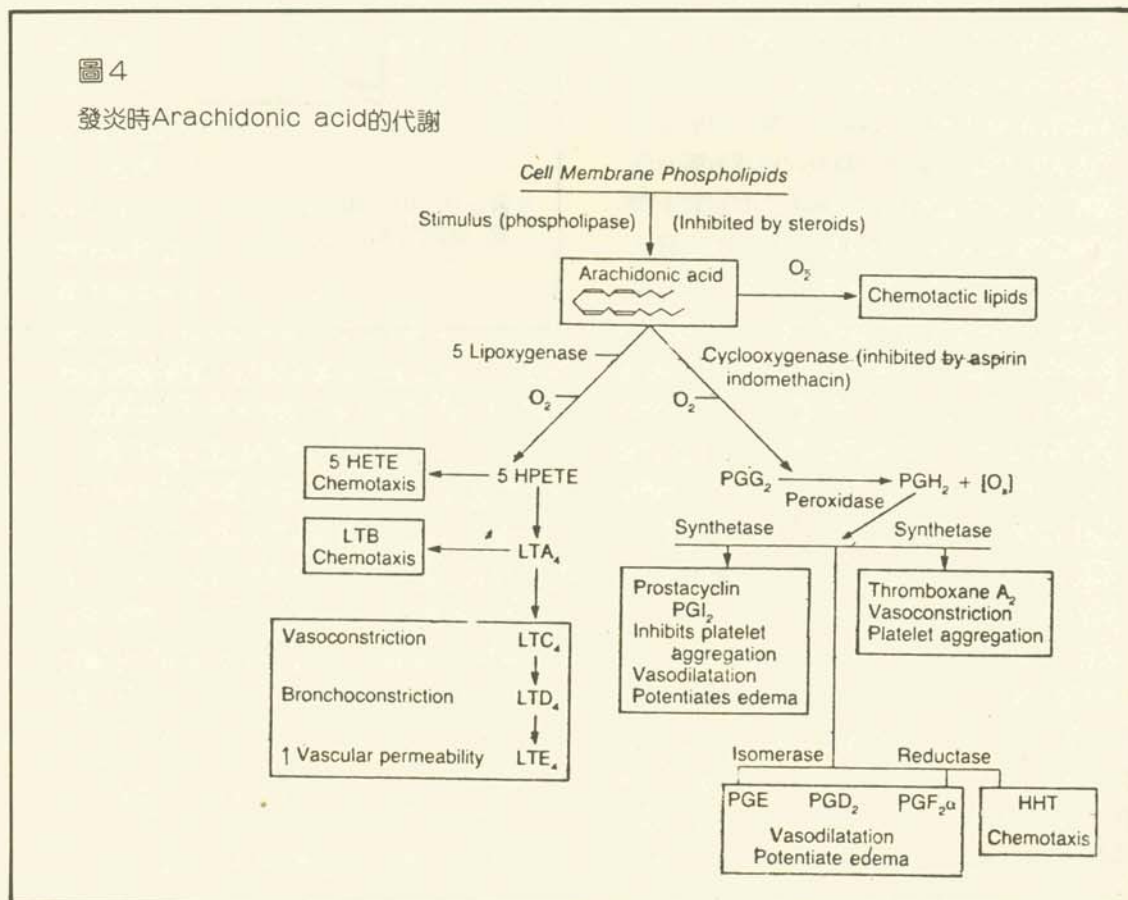
影響IL-2製造的藥物理作用

現所知一些具有「免疫抑制性」的藥物如糖皮質固醇(Glucocorticoid)，環孢靈素(Cyclosporin)(現在於器官移植中常用的抗排斥藥)，以及前列腺素E₂(Prostaglandin E₂)都對IL-2的產生具抑制性。根據1984年的報告⁽⁴⁾環孢靈素可使實驗中人類和鼠科細胞株的IL-2 Messenger RNA大量減少以致在受刺激時這些細胞株無法產生IL-2。

關於Prostaglandin E₂(簡稱PGE₂)科學家研究認為其抑制T細胞活化的機制包括至少兩個截然不同的步驟⁽⁵⁾：其一為抑制IL-2的製造，以免T細胞的激活；另一則為透過增加3',5' cyclic adenosine monophosphate(cAMP)的作用來調節。而衆所周知前列腺

圖4

發炎時Arachidonic acid的代謝



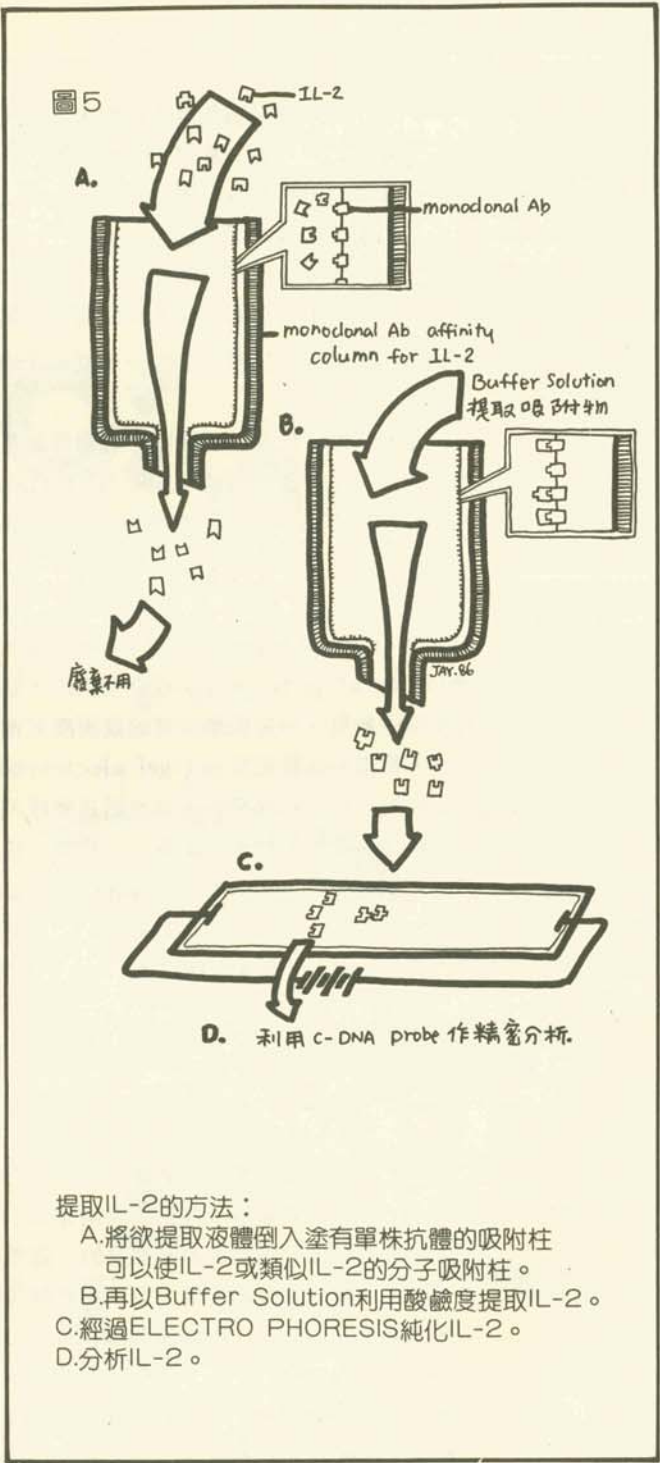
素是Arachidonic acid的代謝產物之一，它是Arachidonic acid經由環氧化酶（Cyclooxygenase）的作用而成。（圖4）有其他人做了一個實驗，即在培養脾臟淋巴球及末梢淋巴球時加上環氧化酶抑制劑（Cyclooxygenase inhibitors），則無論體液免疫性（humoral immunity）或細胞免疫力（Cellular immunity）都大為增強，此乃因體內巨噬細胞減少分泌前列腺素之故。至於Arachidonic acid的另一透過Lipoxygenase作用⁽⁶⁾的代謝路徑產生了一大堆具有血管擴張效應的物質統稱為leukotriene，根據研究顯示IL-2及IL-1二者都可刺激Arachidonic acid的Lipoxygenase步驟的進行，而且在IL-1誘發IL-2的產生，以及IL-2調節細胞的分裂、增殖和免疫干擾素的製造時，lipoxygenase activity乃是不可或缺的。

接著我們再看兩種內泌素（Autacoid）對IL-2分泌的影響⁽⁷⁾：組織胺（histamine）和Isoproterenol（一種作用於腎上腺素的β接收體的兒茶酚胺 catecholamine）。

我們都知道 histamine 和 Isoproterenol 及腎上腺素在發炎和免疫反應上都扮演著相當的角色，但是它們在生理濃度或病理濃度之下對淋巴細胞的影響力却仍有諸多未詳之處。我們知道二者大抵對IL-2的分泌作用及淋巴細胞活性有抑制性，但無法確定這是否乃因其增加了細胞內的cAMP所致。而且更奇怪的是如果早先以組織胺培養過的T輔助細胞，其IL-2的分泌能力可望增強；但是如果把T輔助細胞用組織胺和抗原一同培養的話，IL-2的分泌能力即遭抑制。

接下來再看看促進IL-2分泌的物質。除了生物性媒介物IL-1以外，一些生理及非生理的藥劑諸如血管收縮激素（Vasopressin），催生激素（Oxytocin）、PMA（Phorbol myristate acetate）、三氮化鈉（Sodium azide）以及其他一些界面活性物等等都可促進IL-2的製造分泌。在一項實驗中甚至證實Arginine vasopressin的藥理作用自有其淋巴球表面的接受體存在，與IL-2接受體無關⁽⁸⁾。

知道了IL-2的培養中的鑑定分析、製造



來源及影響藥物之藥理後，再來就應該知道如何將IL-2「拿」出來，亦即如何純化的問題了。

怎麼把IL-2「拿」出來？

一般正常的淋巴細胞所產生的IL-2相當少，因此我們欲得到大量之IL-2，則須借助一些非正常的淋巴細胞，淋巴細胞瘤顯然是個不錯的對象，尤其是T淋巴細胞瘤。一種名叫Jurkat的人類T淋巴細胞株瘤以及一種叫做EL-4的鼠科T淋巴細胞株的胸腺瘤來做研究對象，結果可產生正常T細胞一千到二千倍的IL-2。

至於「拿」出來的方法呢？利用傳統生物學的方法，如：膠體過濾（Gel filtration）、色層分析（procion red chromatography）以及液相色層分析（Liquid chromatography）等等；新近有用單株抗體（Monoclonal antibody）所做成的抗體吸附柱（one step antibody affinity column）來做吸附，這些被吸附的物質，可用低酸鹼值的緩衝液來淘洗下來，再用一些膠體電泳（gel electrophoresis）、液相色層分析、甚至胺基酸序列分析來檢定淘洗物的純度（圖5）。現在，甚至可用「探針」（molecularly cloned complementary DNA probe）來對其mRNA做更精確的純度檢定。（關於cDNA探針方面的技術問題，敬請參閱本期的探針那篇報告）

IL-2的分子生物學

在研究IL-2調節免疫系統及其與淋巴細胞之關係時，其基本分子結構及其決定基因和表現特徵的關係的瞭解是非常重要的。這項研究工作的開展便當然始於重要分子的結構基因（Structural gene）和調節基因（Regulator gene）的「取碼」和「讀序」（cloning and sequencing）。關於技術上的步驟大概是這樣的：使用前面提到的Jurkat cell做實驗材料，在其活化狀態下分離出製造IL-2的傳訊RNA（mRNA）（圖6）。利用這個mRNA做模板製造出補償性的DNA（Complementary DNA或cDNA），將此cDNA序列插入一基因株媒（cloning vector）“pBR 322”

中，然後附於一硝化纖維素（Nitrocellulose）的材料上用來吸附培養液中的IL-2 mRNA。如此一來，便可利用所得的mRNA做進一步的研究。此外，還可利用所得的cDNA序列來探索IL-2的胺基酸序列。

根據分子生物學的研究最近也獲知人類製造IL-2的基因僅有一個，並且由人和老鼠的染色體圖示得知IL-2 gene乃位於第4號染色體上。

關於IL-2 mRNA在活化的淋巴細胞中所扮演的角色則可由一些實驗一窺端倪。我們以PHA和PMA刺激Jurkat cell時，於一小時內可看到IL-2 message的聚集，而在8小時內達到高峰，然後衰退。而未受刺激的Jurkat cell和正常淋巴球則僅有極少量的IL-2 message被發現。於人類正常淋巴球受刺激時也可觀察到類似的IL-2 mRNA的聚集情形。

至於其他有些可自發製造生產IL-2的細胞株更可用來觀察IL-2 message扮演的調節角色。例如前面我們提過glucocorticoid等等的免疫抑制劑可抑制IL-2的生產，我們便用這些Steroid來培養那些淋巴細胞株，並且加入標記的³²P-labeled IL-2 cDNA，結果顯示glucocorticoid切斷了生成IL-2的「譯碼」過程，也暗示glucocorticoid的免疫抑制性乃在「譯碼」（transcription）步驟的控制。至於IL-2分子本身功能的完成據研究乃在「轉碼」（translation）步驟，它的生物性質與轉碼後的鍵修飾（Posttranslational modifications）例如加上配醣基等等則並無太大的關係。

淋巴球為什麼會受到IL-2的影響？

我們已經知道了IL-2是由T細胞而來，也知道它可以使其二個「靶細胞」（Target cell）——活化的T細胞與活化的大顆粒淋巴細胞（Large granular lymphocyte，具有natural killer activity）活化（圖7）。但是這些淋巴細胞必須在何條件下才能受到IL-2的影響呢？

根據科學家們研究的結果，在T淋巴球受

圖 6

激活狀態下之 Jurkat cell

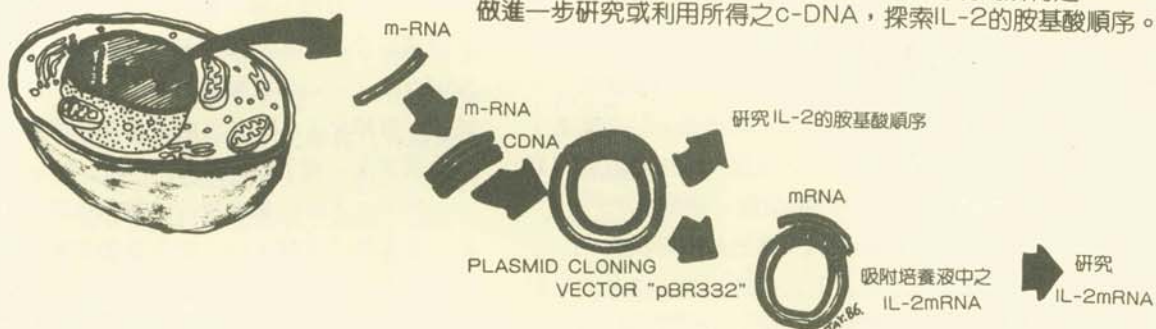
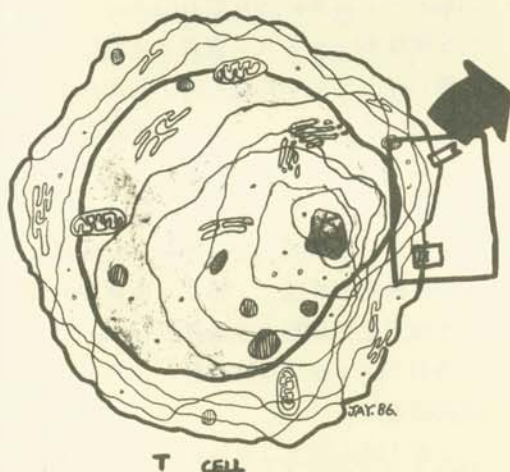
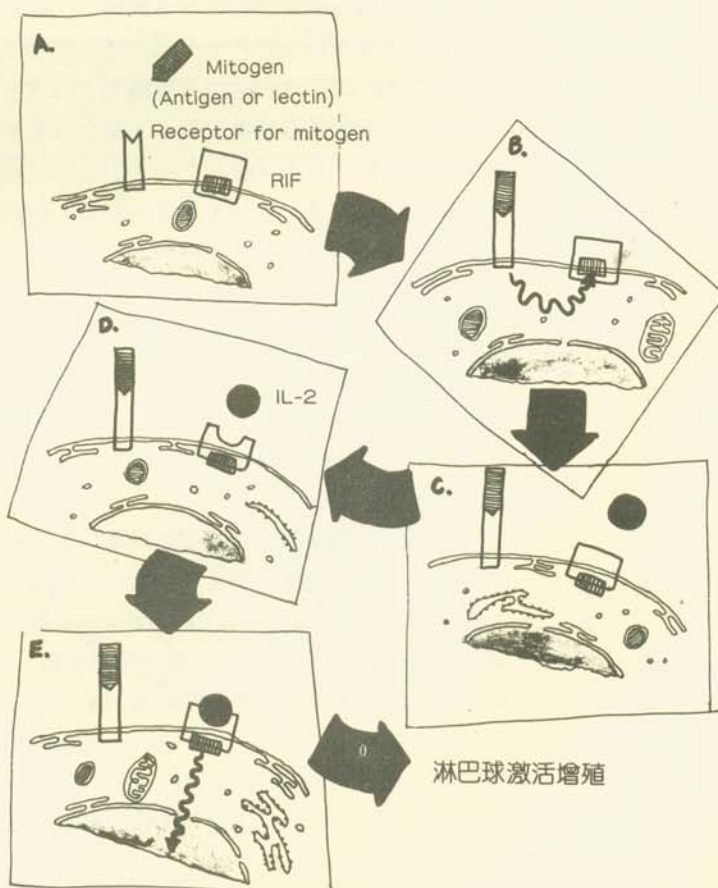


圖 7



T 淋巴球受 IL-2 的激活。A. T 淋巴球受一些 Mitogen (如 Antigen 或 lectin) 的激發而達到一可感應狀態。B, C, D. 在達到可感應狀態之後透過接受體誘發因子 (MIF) 的作用而顯現出 IL-2 接受體。E. IL-2 與其接受體結合後 T 淋巴球便被激活、大量增殖。



IL-2 激活前本身必須達到一對 IL-2 可感應的狀態 (responsive state)。欲達到此一可

感應狀態，必須靠一些促分裂原 (Mitogen) 如 lectin 或 antigen 的激發。所以 lectin 及

antigen 實為 T 細胞活化過程中的導火線！同樣的，Ia antigens（由 Ir gene 所控制的抗原）和一些未確定的物質，統稱為「接受體誘發因子」（receptor inducing factor，簡稱 RIF）便相形重要，因此二者在繼 Mitogen 後，對於 T 細胞分泌 IL-2 及對 IL-2 產生感應性上，扮演了重要的角色。

除了 Mitogen、Ia antigen 及 RIF 以外，IL-1 對某些細胞也具有相當的重要性⁽⁹⁾。前面曾說過 IL-1 的功能是誘發 IL-2 的產生，而它的第二個功用便是促使某些細胞利用 IL-2 以達成細胞本身的增殖、活化。

剛剛所提到關於 T 淋巴細胞形成對 IL-2 可感應的狀態時，其直接的結果，便是具有對 IL-2 專一性的膜結合位（IL-2-specific membrane binding sites）的出現。這個結合位符合荷爾蒙類接受器的所有標準：(1)他們具有高達結合常數 10^{-12} mol/L 的親和力；(2)結合性於 37°C 下 20 分鐘內可達飽和；(3)沒有其他內分泌素和其競爭接受器；(4)結合時對靶細胞有專一性。這也就顯示 IL-2 的生物效應乃透過其與一具專一性的接受器的結合，而即使在骨髓移植時受大量放射線照射而使 T 淋巴細胞失去製造 IL-2 能力時，位於其表面的 IL-2 接受器仍保有功能⁽¹⁰⁾。另外在不受 IL-2 影響呈休眠狀態中的 T 淋巴細胞，我們則根本找不到 IL-2 接受器，由此可知，T 淋巴細胞對 IL-2 感應性的有無，接受器的存在乃是不可或缺。

我們根據這個接受器的觀念發展出一個特別針對人類 IL-2 接受器的單株抗體（Monoclonal antibody），稱之為 anti-Tac。利用這個單株抗體 anti-Tac 曾有學者做出有關 RIF（IL-2-receptor inducing factors）的研究⁽¹¹⁾；此外，有關 IL-2-receptor 結構的探索，anti-Tac 也功不可沒，現已知這個 receptor 是一個分子量約五萬到六萬之間的醣蛋白（glycoprotein）分子。

接受器與 IL-2 結合之後發生了什麼事？

從前面的研究大家當然知道，一旦 IL-2

與 T 淋巴細胞表面的接受器結合後，T 淋巴細胞便被活化、發生 DNA 合成、母細胞樣化、細胞分裂等種種現象，但是在出現這種現象前究竟還發生了什麼事呢？有人用一種抑制 DNA 合成的藥物 Mitomycin C 做了一項研究顯示，在 DNA 新合成之前，活化這些呈活化狀態而與 IL-2 結合的 T 淋巴細胞會釋放出大量免疫干擾素以及表現出現當的細胞毒殺性（Cytotoxicity）。這項實驗的結果因而給科學家提供了一個暗示：IL-2 可能具有與調節細胞生長分裂完全不相干的其他作用。

接著，T 淋巴細胞生長分裂的好戲便登場了。有人做了有關 IL-2 接受器的調節對生長分裂意義的研究。僅以 PHA 刺激人類 T 淋巴細胞之後的 3 到 7 天，IL-2 接受器出現的數目可達最高點，而在第 10 到 14 天則逐漸衰退至測不到。結果生長停止，細胞生長周期停留在 G₁ 期，此時就算給飽和濃度的 IL-2 也無法刺激其生長。接著以 PHA 再度刺激此 T 淋巴細胞，又可測出相當數目的 IL-2 接受器，但在稍後的 4~7 天又衰退，如此可重覆操作。值得注意的是在實驗過程中若於測有 IL-2 接受器時投以 IL-2，則生長分裂等現象可出現；若測不出接受器的存在而即使投以大量 IL-2 則無法刺激其生長以進入 S phase。這項研究顯示了抗原的刺激以調節 IL-2 接受器在 T 細胞的免疫反應上，扮演了極重要的角色。而且顯示在 T 細胞由生長周期 G₁ 期進入 S 期乃受到 IL-2 接受器的數目，及其動力學的深遠的影響。

在 1984 年十二月美國的免疫學期刊曾發表一篇有關 IL-2 誘發 T 細胞生長的中間物質的報告⁽¹²⁾，對 IL-2 的作用又有了更進一步的認識。這種由細胞膜中提煉出的蛋白質中間物質，稱之為「ADR」（Activator for DNA replication）。在 T 細胞受刺激而生長的路程中我們大概可以這麼說：IL-2 這個細胞外的自生性促生長因子乃是透過「ADR」這個細胞內的自生性促生長因子的作用而表現出它的效應。

至於鈣離子的濃度對 IL-2 的戲劇生涯之影響，有人做了一些研究後得到大略的結論⁽¹³⁾

， 04， 05：T細胞在製造 IL-2 及 IL-2 促使細胞製造干擾素時會受到鈣離子濃度的影響；但 IL-2 促使淋巴細胞生長、分裂時則不受鈣離子影響。詳情敬請參照參考資料。

IL-2的活體效應(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)

前面有關 IL-2 的實驗室報告，相信大家應有一個概念；至於它的活體（In vivo）效應，在人類及鼠科動物身上已證實它有顯著的抗癌效果。曾有人以純化的 IL-2 打入人體內及鼠科動物身上，結果都顯示天然殺手細胞（Natural killer cell）的反應性大為增強。當然我們知道免疫干擾素也有類似的效果，但二者之不同乃在於：(1)干擾素作用較 IL-2 更快；(2)干擾素不會促使細胞進入生殖周期也不會使細胞具任何形態上的改變。

此外，近來研究顯示 IL-2 和干擾素可使末梢單核細胞（Mononuclear cell）分泌「免疫毒素」（Lymphotoxin）（圖7），在增強個體免疫能力也扮演了一個重要的角色。

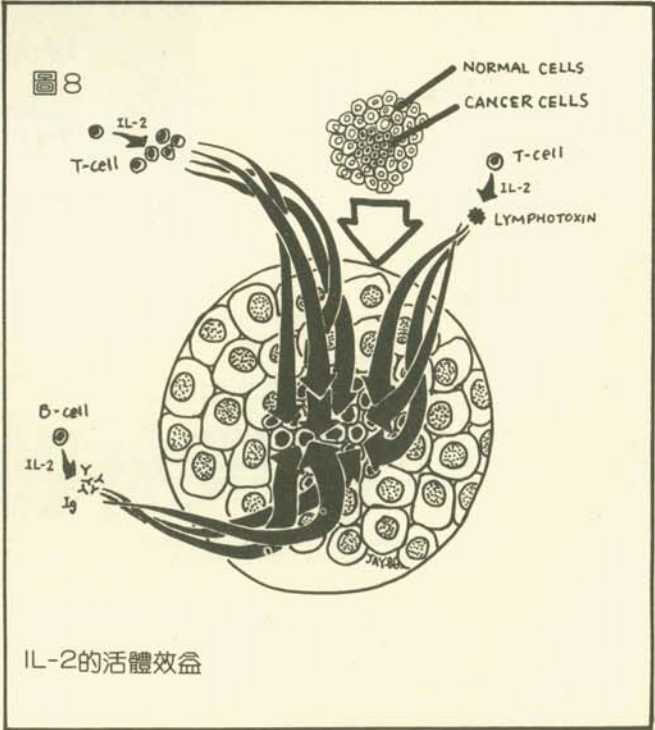
近來更有研究顯示經過 IL-2 刺激的B淋巴球可釋出更多的免疫蛋白（Immunoglobulin）^{(23)，(24)}。這也指出除了細胞免疫系統（Cellular Immunity）以外，IL-2與體液免疫系統（Humoral Immunity）也有莫大的關係。

結語

我們知道 IL-1 是由巨噬細胞而來，具有短效性地增強免疫能力的一種物質；而 IL-2 乃由T淋巴細胞而來具長效性增強免疫能力的分子量約 15000 的醣蛋白。本文由它的想法起源開始，談到它的鑑定分析、製造來源、影響的藥物藥理作用，以迄其生物效應。其中寫了一些實驗方法和步驟，是希望以最簡短的文字，讓大家對其中的方法學有所瞭解，同時也是希望大家對免疫學的Methodology 有一粗淺的瞭解。關於 IL-2 的臨床應用及注意事項本文則僅在開頭一語帶過，詳細的處理過程還需要各位進一步找資料。關於 Interleukin 的進一

表1
人類白血球間素- 2 (IL-2)的性質

Biochemical properties	Biologic Properties
Sensitivity to treatments	Origin
Heat +	Peripheral T cells
RNase, DNase -	Medullary thymocytes
Trypsin +	Subset of LGL
Freezing -	Target cell
Neuraminidase +/-	Activated T cell subsets +
Stabilized by	Resting T cell -
Polyethylene glycol +	Activated LGL +
Albumin +	Biologic effects
Glycerol -	Binds to specific receptor
Molecular weight 15,400	Promotes entry into S phase
isoelectric point	Stimulates proliferation
Glycosylated 6.8-8.0	Species specificity
Nonglycosylated 8.0	Very little, active on all other mammalian species tried



步研究，今年二月二十八日的亞特蘭大憲法報報導，波士頓達納法博癌症研究所免疫生物學



實驗室的研究人員已經發現類似荷爾蒙的物質，稱之為人類白血球素四 A (Interleukin 4A)，可刺激人體免疫系統細胞，對抗癌症和傳染病。

該實驗室主任任荷茲接受該報訪問時說：「這彷彿是擴大免疫系統的龐大結構。可能是對抗癌症的新有效武器。」

事實上，早在 1984 年以前就有專家指出人體的免疫系統並非一單一的網路體系，前面也提過 Glucocorticoid，vasopressin，oxytocin 都對 IL-2 有相當的影響力，所以免疫系統或多或少的可受到神經內分泌系統的影響。相信不久的將來，「神經內分泌免疫學」將是一個新的研究課題。

本篇主要依 Stites 等人的 "Basic & Clinical Immunology" 的 Chapter 8 所寫。其他參考資料如下：(依編寫順序)

- (1) FRANCOIS ERARD, etc. : INTERLEUKIN 2 IS BOTH NECESSARY AND SUFFICIENT FOR THE GROWTH AND DIFFERENTIATION OF LECTIN-STIMULATED CYTOLYTIC T LYMPHOCYTE PERCURSORS.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol. 134, No.3 March 1985 p.1644-51
- (2) MAINO, etc. : INDUCTION OF INTERLEUKIN 2 FROM A MURINE B CELL TUMOR BY A FACTOR FOUND IN IMMUNE SERUM.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.4, April 1985 p.2419-24
- (3) DANIELA FRASCA, etc. : ENHANCING EFFECT OF IFN- γ ON HELPER T CELL ACTIVITY AND IL 2 PRODUCTION.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Vol.134, No.6, June 1985 p.3907-11
- (4) INDUCTION OF INTERLEUKIN 2 MESSENGER RNA INHIBITED BY CYCLOSPORIN A.
NATURE, 21 DECEMBER 1984 p.1439-41
- (5) SALEM CHOUAIB, etc. : PROSTAGLANDIN E₂ ACTS AT TWO DISTINCT PATHWAYS OF T LYMPHOCYTE ACTIVATION : INHIBITION OF INTERLEUKIN 2 PRODUCTION AND DOWN-REGULATION OF TRANSFERRIN RECEPTOR EXPRESSION.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.135, No.2, August 1985 p.1172-8
- (6) WILLIAM L. FARRAR, etc. : THE ROLE OF ARACHIDONIC ACID METABOLISM IN THE ACTIVITIES OF INTERLEUKIN 1 AND 2.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, Vol.135, No.2, August 1985 p.1153-8
- (7) MANZOOK M. KHAN, etc. : THE EFFECTS OF AUTACOIDS ON CLONED MURINE LYMPHOID CELLS : MODULATION OF IL 2 SECRETION AND THE ACTIVITY OF NATURAL SUPPRESSOR CELLS.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.6, June 1985 p.4100-6
- (8) HOWARD M. JOHNSON, etc. : REGULATION OF LYMPHOKINE PRODUCTION BY ARGININE VASOPRESSIN AND OXYTOCIN : MODULATION OF LYMPHOCYTE FUNCTION BY NEUROHYPOPHYSEAL HORMONES.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.135, No.2, August 1985 p.773-5
- (9) DANIELA N. MANDEL, etc. : INDUCTION OF INTERLEUKIN 2 RESPONSIVENESS IN THYMOCYTES BY SYNERGISTIC ACTION OF INTERLEUKIN 1 AND INTERLEUKIN 2.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.5, May 1985 p.3108-10
- (10) VINCENT J. MERLUZZI, etc. : PRODUCTION AND RESPONSE TO INTERLEUKIN 2 IN VITRO AND IN VIVO AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION IN MICE.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.4, April 1985 p.2426-30
- (11) JUNJI YOKOI, etc. : REGULATION OF IL 2 RECEPTOR ON A NATURAL KILLER-LIKE CELL LINE (YT CELLS).
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.3, March 1985 p.1623-30
- (12) JANICE K. GUTOWSKI, etc. : THE ROLE OF CYTOPLASMIC INTERMEDIATES IN IL2-INDUCED T CELL GROWTH.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.133, No.6 December 1984 p.3068-74
- (13) HAWARD M. JOHNSON, etc. : INTERLEUKIN 2-MEDIATED EVENTS IN INTERFERON PRODUCTION ARE CALCIUM DEPENDENT AT MORE THAN ONE SITE.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.2, FEBRUARY 1985 p.967-70
- (14) GORDON B. MILLS, etc. : INCREASE IN CYTOSOLIC FREE CALCIUM CONCENTRATION IS AN INTRACELLULAR MESSENGER FOR THE PRODUCTION OF INTERLEUKIN 2 BUT NOT FOR EXPRESSION OF THE INTERLEUKIN 2 RECEPTOR.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.3, March 1985 p.1640-4
- (15) GORDON B. MILLS, etc. : INTERLEUKIN 2-INDUCED LYMPHOCYTE PROLIFERATION IS INDEPENDENT OF INCREASES IN CYTOSOLIC-FREE CALCIUM CONCENTRATIONS.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.4, April 1985 p.2431-5
- (16) LLOYD P. SVEDERSKY, etc. : INTERFERON ENHANCES INDUCTION OF LYMPHOTOXIN IN RECOMBINANT INTERLEUKIN 2-STIMULATED PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.3, March 1985 p.1604-8
- (17) RAWLEIGH C. HOWE, etc. : INTERLEUKIN 2-MEDIATED INDUCTION OF LYTIC ACTIVITY IN A CLONED MURINE CTL LINE.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.4, April 1985 p.2414-8
- (18) HARDY KORNFIELD, etc. : INDUCTION OF HUMAN T LYMPHOCYTE MOTILITY BY INTERLEUKIN 2.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.6, June 1985 p.3887-90
- (19) COKIN G. BROOKS, etc. : NATURAL KILLER ACTIVITY IN CLONED CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES : REGULATION BY INTERLEUKIN 2, INTERFERON, AND SPECIFIC ANTIGEN.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.135, No.2, August 1985 p.1145-52
- (20) STRINGNER S. YANG, etc. : LYMPOKINE-INDUCED CYTOTOXICITY : REQUIREMENT OF TWO LYMPHOKINES FOR THE INDUCTION OF OPTIMAL CYTOTOXIC RESPONSES.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.6, June 1985 p.3912-9
- (21) STEPHEN E. ETTINGHAUSEN, etc. : SYSTEMIC ADMINISTRATION OF RECOMBINANT INTERLEUKIN 2 STIMULATES IN VIVO LYMPHOID CELL PROLIFERATION IN TISSUES.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.135, No.2, August 1985 p.1488-97
- (22) MARTIN A. CHEEVER, etc. : INTERLEUKIN 2 ADMINISTERED IN VIVO : INFLUENCE OF IL 2 ROUTE AND TIMING ON T CELL GROWTH.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.6, June 1985 p.3895-9
- (23) PETER RALPH, etc. : STIMULATION OF IMMUNOGLOBULIN SECRETION IN HUMAN B LYMPHOCYTES AS A DIRECT EFFECT OF HIGH CONCENTRATIONS OF IL 2.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.133, No.5, November 1984 p.2442-5
- (24) HIROYUKI KISHI, etc. : INDUCTION OF IgG SECRETION ON A HUMAN B CELL CLONE WITH RECOMBINANT IL 2.
THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY Vol.134, No.5, May 1985 p.3104-7