

インターフェロンの抗腫瘍性に関する研究

第 1 編

In vitro におけるヒト造血腫瘍細胞株の増殖に及ぼす

インターフェロンの効果

岡山大学医学部第2内科教室 (主任: 木村郁郎教授)

頼 敏 裕

(昭和56年6月4日受稿)

Key words: Interferon, Antitumor activity, Hematopoietic cell lines.

緒 言

1957年 Isaacs と Lindenmann¹⁾によりウイルス抑制物質が見出され、インターフェロン(IF)と名づけられた。その後 IF はウイルスの増殖を抑制するのみならず、正常及び腫瘍細胞の増殖を抑制し、natural killer cell やマクロファージの機能を高めるなど様々な生物活性を有していることが明らかにされている²⁾³⁾。近年とくに IF の抗腫瘍作用が注目され、種々の動物及びヒトの腫瘍を用いて検討が進められている⁴⁾⁵⁾。IF の臨床応用に関しては1975年 Strander⁶⁾ が骨肉腫患者において IF による生存期間の延長と肺転移の抑制を報告して以来、白血病⁷⁾、リンパ腫⁸⁾、骨髄腫⁹⁾¹⁰⁾、乳癌¹¹⁾、メラノーマ¹²⁾などの一部の患者においてもその有効性が認められている。著者は本実験においてヒトの白血病、リンパ腫、骨髄腫細胞株に対する IF の増殖抑制効果を比較検討し、細胞の由来や表面形質の差により IF に対する感受性が異なることを見出したので報告する。

材料及び方法

1. IF

用いた IF は B-cell 急性リンパ性白血病 (ALL) 株である BALL-1¹³⁾ を用いて作製したものである¹⁴⁾。すなわち BALL-1 細胞を抗リンパ球血清処置新生児ハムスターの皮下に注射し、

2~3 週後に発生した腫瘍を細切し、細胞浮游液とし、Sendai ウイルスを用いて IF の誘発を行った。部分精製した IF は蛋白 1 mg あたり 80 万単位の比活性を有した。

2. 培養細胞株

テストした細胞株は T-cell 株 5 系 (TALL-1¹³⁾, MOLT-4¹⁵⁾, HPB-ALL¹⁶⁾, HSB-2¹⁷⁾, MT-1¹⁸⁾), pre-B-cell 株 1 系 (NALM-18¹⁹⁾), B-cell 株 2 系 (BALL-1¹³⁾, JBL-3²⁰⁾), null-cell ALL 株 2 系 (NALL-1¹³⁾, KOPN-8²¹⁾), 急性前骨髄球性白血病 (APL) 株 1 系 (HL-60²²⁾) 骨髄腫株 1 系 (Oda²³⁾) である。これらの細胞株はすべて浮游状態で増殖する。

3. 浮游培養法

培養液としては RPMI 1640 に 15% 胎児牛血清 (FCS) を加えたものを用い、IF は最終濃度が 1 ml あたり 50, 100, 500, 1000 単位になるように加えた。なお一部の細胞株に対しては最高 5000 単位/ml の IF を加えた。植え込み細胞数は $3-4 \times 10^5$ /ml とし、ファルコンフラスコに細胞浮游液 6 ml ずつ入れ、37°C, 5% CO₂ ふ卵器内で静置培養し、0, 1, 3, 5 日目に生細胞数をトリパンプルー法により算定した。実験はすべて duplicate で行い、その平均値を求めた。

4. コロニー形成法

一方 MT-1 細胞のコロニー形成法は Pike と Robinson の二層法²⁴⁾ を若干変更して用いた。すなわち正常人肘静脈よりヘパリン加注射筒で

15ml採血し、5%デキストラン3mlを入れ、室温で1時間放置したのち、白血球を多く含む上部の血漿層をとり、遠沈により白血球を集め、さらにRPMI1640で2回洗滌したのち0.3% SeaPlaque アガロースと10% FCS を含む RPMI 1640 1mlに 1×10^6 個白血球を浮遊させ、直径35mmのペトリシャーレにまき下層とした。その上に0.15% SeaPlaque アガロース、10%FCS、1000単位 IF を入れた RPMI 1640 1mlに MT-1 細胞 1×10^4 個を浮遊させ上層としてきた。また IF を上層に入れないものを対照とし、37℃ 5% CO₂ ふ卵器内で静置培養し、14日目に倒立顕微鏡で細胞集塊を観察し、細胞数50個以上のものをコロニーとし、20-50個のものをクラスターとして計算した。この実験は triplicate で行い、その平均値を求めた。さらに同じ方法で下層に正常人末梢白血球を入れず、上層に MT-1 細胞 1×10^4 個をまき、そのコロニー形成能についても検討した。

実験結果

A. 浮遊培養系に対する IF の増殖抑制効果

1. T-cell 株について (図1, 図2)

T-cell 株5系中 IF に対して最も高い感受性を示したのは T-cell ALL 株である TALL-1 であり、加えた IF の濃度に比例して細胞の増殖が抑制された。対照に比し、培養5日目における TALL-1 に対する50%抑制濃度は約80単位/mlであった。他の3系の T-cell ALL 株である HSB-2, MOLT-4, HPB-ALL に対する抑制率は1000単位/mlの濃度においてそれぞれ56.4%,

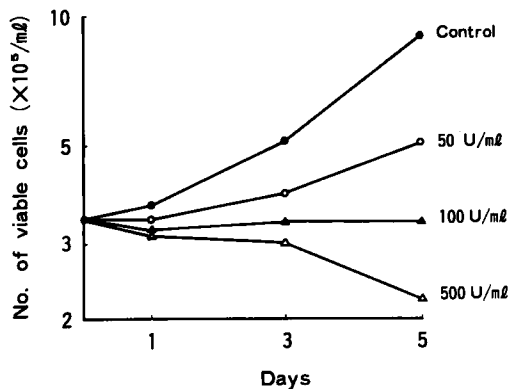


図1. TALL-1に対するIFの増殖抑制効果

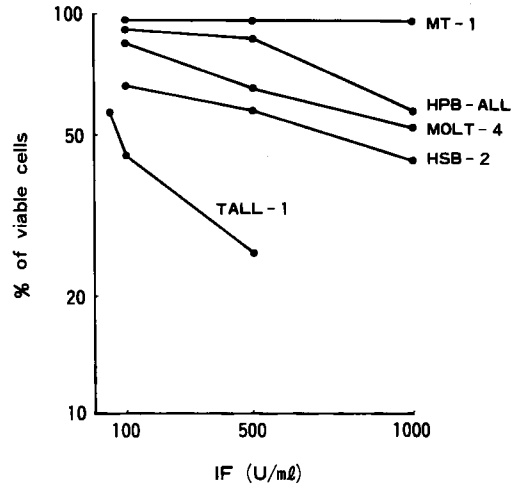


図2. T-cell 株に対する IF の増殖抑制効果

48%, 33%であった。それに対し、adult T-cell leukemia 株である MT-1 に対しては1000単位/mlの濃度において全く抑制効果がみられなかった。

2. B-cell 株について (図3)

B-cell ALL 株である BALL-1 の増殖は1000単位/mlの濃度で軽度抑制され、5日目において対照に比べ29%の増殖抑制効果がみられた。IF の濃度を5000単位/mlにすることによりかなり抑制され、5日目の時点で、対照に比べ50.6%の抑制率が認められた。一方 Burkitt リンパ腫由来の JBL-3 に対しては1000単位/mlの濃度において全く抑制効果が認められなかった。

3. pre-B-cell 株について (図4)

pre-B-cell 株である NALM-18 は IF に対して中等度の感受性を示し、1000単位/ml の濃度において対照に比し48%の抑制率が認められた。

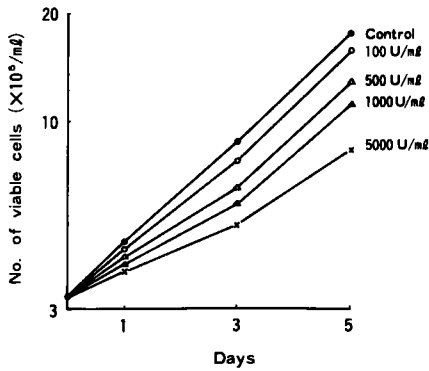
4. null-cell 株について (図5)

null-cell ALL 株である NALL-1 と KOPN-8 の間にはかなり IF に対する感受性の差が認められた。すなわち NALL-1 の増殖は IF により中等度抑制され、対照に比しその50%抑制濃度は約800単位/mlであったが、KOPN-8 の増殖は1000単位/mlの濃度において抑制されなかった。

5. APL 株について (図6)

APL 株である HL-60 に対して IF は1000単位/mlのみならず5000単位/mlの濃度において

Effect of IF on BALL-1



Effect of IF on JBL-3

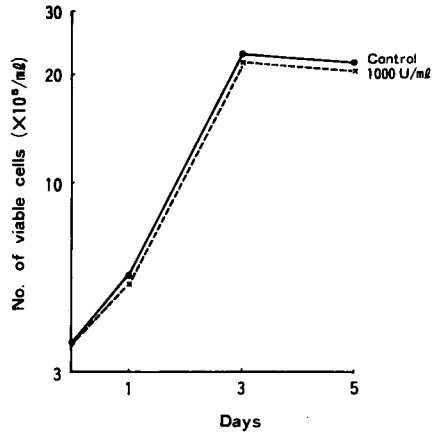


図3. B-cell 株に対する IF の増殖抑制効果

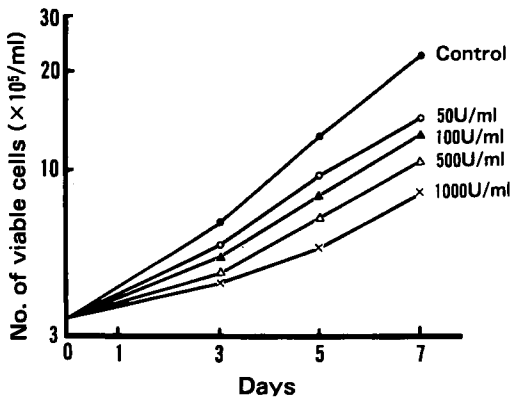


図4. NALM-18 に対する IF の増殖抑制効果

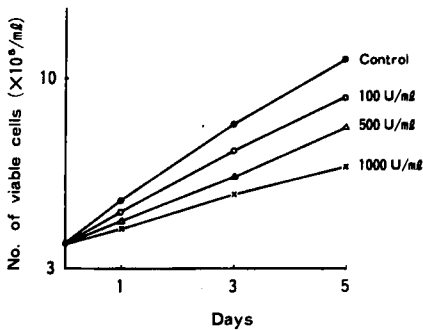
も全く抑制的に作用しなかった。

6. 骨髄腫細胞株について (図7)

IgD λ を産生する oda 株は IF に対してかなりの感受性を示し、培養3日目に対照に比し 500 単位/mlの濃度で37%の抑制率が認められ、1000単位/mlの濃度では45%の抑制率が認められた。

以上の結果をまとめてみると、表1に示す通りである。IF に対し高い感受性を示したのは TALL-1 で、その50%抑制濃度は80単位/ml であった。中等度の感受性を示したのは MOLT-

Effect of IF on NALL-1



Effect of IF on KOPN-8

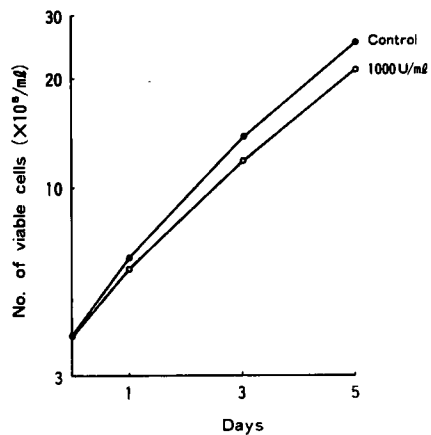


図5. null-cell 株に対する IF の増殖抑制効果

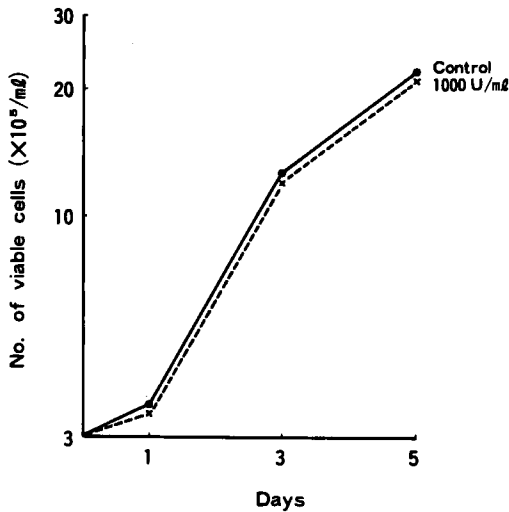


図6. 急性前骨髄球性白血病株 (HL-60) に対する IF の増殖抑制効果

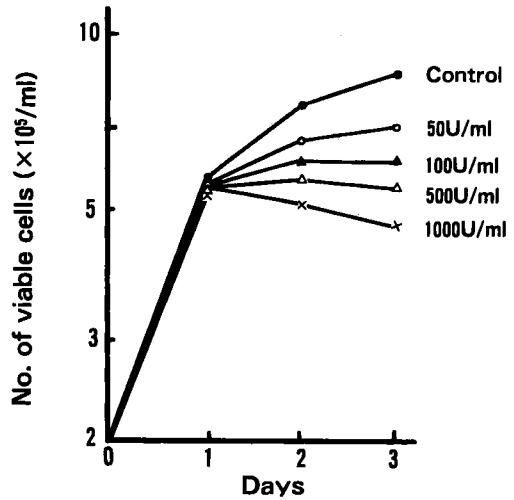


図7. 骨髄腫細胞株 (oda) に対する IF の増殖抑制効果

表1. ヒト造血腫瘍細胞株のインターフェロンに対する感受性

細胞株	起 源	50%抑制濃度 (単位/ml)	1000単位/mlの 抑制率 (%)	感受性
TALL-1	T-cell ALL	80	約100	High
HSB-2	T-cell ALL	700	56	Moderate
NALL-1	Null-cell ALL	800	56	
MOLT-4	T-cell ALL	約1000	48	
NALM-18	Pre-B cell ALL	約1000	48	
Oda	Myeloma	約1200	45	
HPB-ALL	T-cell ALL	約1300	33	
BALL-1	B-cell ALL	約5000	29	Slight
MT-1	Adult T-cell leukemia	ND	Nil	Poor
JBL-3	Burkitt lymphoma	ND	Nil	
KOPN-8	Null cell ALL	ND	Nil	
HL-60	Acute promyelocytic leukemia	ND	Nil	

ND: Not determined.

4, HPB-ALL, HSB-2, NALM-18, NALL-1 及び Oda で、これらの細胞株に対する 50% 抑制濃度は 1000 単位/ml 前後であった。軽度の感受性を示したのは BALL-1 で、1000 単位/ml の濃度で 29% の抑制率が認められ、約 5000 単位/ml の濃度で 50% の抑制率が認められた。一方 MT-1, JBL-3, KOPN-8, HL-60 に対しては 1000 単位/ml の濃度で全く抑制効果がなく、とくに HL-60 に対しては 5000 単位/ml の濃度でも抑制

的に作用しなかった。

B. コロニー形成能に及ぼす IF の効果 (表 2) (図 8)

被検細胞として adult T-cell leukemia 由来の MT-1 細胞を上層に、正常人ヒト末梢血白血球を feeder layer として下層にまいた場合、IF 無添加の対照では平均 602 個のコロニーと 586 個のクラスターが形成された。それに対し上層に 10 単位/ml の IF を添加した場合には平均 9 個

表2. MT-1細胞のコロニー形成能に対するインターフェロンの影響

	対 照		1000U/mlのIFを上層に添加	
	コロニー	クラスター	コロニー	クラスター
1	475	642	8	83
2	660	547	17	107
3	670	570	3	95
平均	602	586	9.3	95

のに対し、末梢 T-cell 抗原を保有している adult T-cell leukemia 株 (MT-1) が IF に対して抵抗性であったことは注目し得る。その他 IF により中等度増殖が抑制されたのは null-cell ALL 株の 2 系中 1 系 (NALL-1), pre-B-cell ALL 株 (NALM-18), 骨髄腫株 (Oda) であった。それに対し B-cell ALL 株 (BALL-1), 日本人 Burkitt リンパ腫株 (JBL-3), null-cell ALL 株の他の 1 系 (KOPN-8), 前骨髄球性白

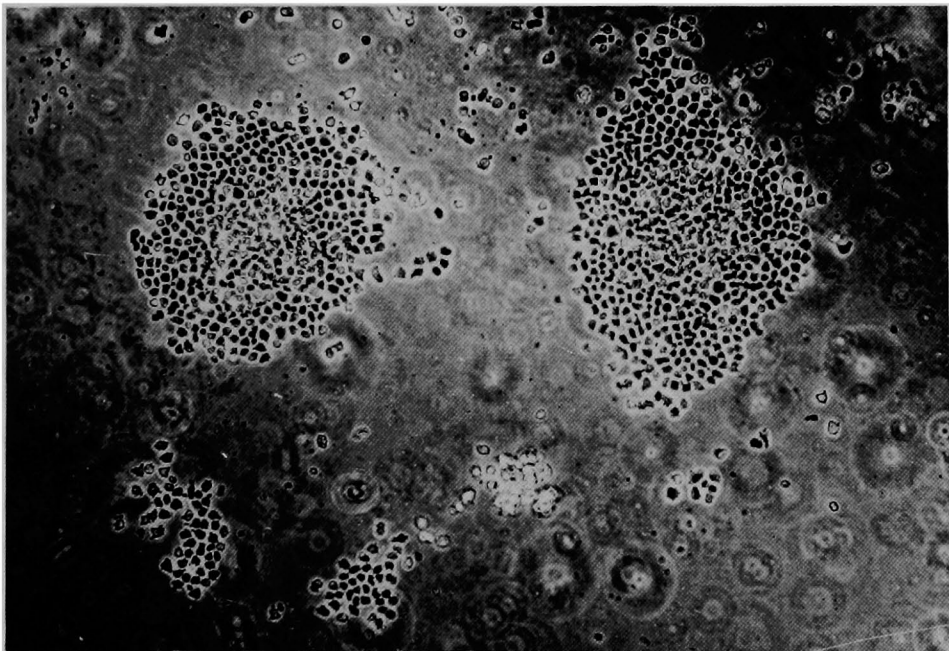


図8. MT-1細胞により形成されたコロニー及びクラスター

のコロニーと95個のクラスターしか形成されなかった。一方下層に feeder layer を用いない場合には MT-1 細胞のコロニーやクラスターは全く形成されなかった。

考 案

著者は本研究において12種類のヒト造血腫瘍細胞株の *in vitro* での増殖に及ぼすリンパ芽球 IF の影響を検討し、細胞の種類や表面形質の差により IF に対する感受性が異なることを明らかにした。5系の T-cell 株中胸腺細胞抗原を保有している4系の T-cell ALL 株 (TALL-1, HSB-2, MOLT-4, HPB-ALL) がいずれも IF に対して高度ないし中等度の感受性を示した

血病細胞株 (HL-60) は1000単位/ml までの濃度の IF により軽度増殖が抑制されるか殆んど増殖が抑制されなかった。しかしこれらの IF に対して抵抗性の細胞株の中に BALL-1 のように高濃度の IF (5000単位/ml) に対して反応するものと HL-60 の如く全く反応しないものが存在することが明らかになった。さらに興味あることは前述の如く MT-1 が浮游培養系では1000単位/mlのIFに対し抵抗性であったにもかかわらず同じ濃度のIFによりその寒天内コロニー形成が著明に抑制されたことである。このことはコロニー形成能を持つ一部の MT-1細胞がIFに対してなお感受性であることを意味しており、浮游培養法よりコロニー形成法がIF

に対する感受性測定法としてすぐれている可能性が示唆された。

Adams ら²⁵⁾はアフリカ人 Burkitt リンパ腫細胞株と EB ウイルスにより transform された正常 B リンパ芽球様細胞株に対する IF の増殖抑制効果を比較検討し、Burkitt リンパ腫細胞株の中に IF 感受性株と非感受性株の両者が存在することおよび正常 B-cell 株が Burkitt リンパ腫細胞株に比して必ずしも感受性が高くないことを報告している。

著者および Adams ら²⁵⁾の実験により示された如く同じ細胞起源と表面形質を有しながら IF に対する感受性に差が生ずるのはどのような機構によるものであろうか。第一の可能性は用いた細胞株の中に少量の IF を自然に産生しているものと産生していないものがあって、IF 産生株が外来性 IF に対し抵抗性であるとする考えである²⁵⁾。ところが Adams ら²⁶⁾の別の実験によるとアフリカ人 Burkitt リンパ腫細胞株である Daudi と Raji はともに IF を自然産生していないとのことであるが、Daudi は外来性 IF に対して極めて感受性であるのに対し、Raji は非常に抵抗性である²⁵⁾。従って IF に対する感受性の差違をこのような機構により説明することは困難である。

Tan²⁷⁾はヒト繊維芽細胞を用いた実験により IF の増殖抑制効果に対する感受性が第 21 番目の染色体の長腕により決定され、第 21 番目の染色体が monosomy, disomy, trisomy と増加するにつれて IF により細胞の増殖がより強く抑制されることを示した。今回著者が用いた 5 系の T-cell 株中 IF に対して最も高い感受性を示した TALL-1 と中等度の感受性を示した MOL-T-4 の染色体構成はともに 4 倍体であったか¹³⁾²⁸⁾、その他の 3 系 (HSB-2²⁹⁾、HPB-ALL³⁰⁾、MT-1¹⁸⁾) の染色体数のモードはいずれも 2 倍体域にあり、造血細胞においても IF に対する感受性が果してこのような機構により決定されるのか否か明確でなく、この点に関しては今後なお検討されなければならない。

IF の細胞増殖抑制効果は細胞回転を延長させることにあるが、どの周期をとくに延長させるかについてはいまだ議論のあるところである。

従来の成績によると IF はある特定の周期のみに選択的に作用するというよりは G₁, S, G₂ 等いくつかの周期を延長させるようである^{31)~33)}。一方 Dahl と Degré³⁴⁾は増殖速度の速い細胞株が増殖速度の遅い細胞に比し IF に対して感受性が高かったと述べているが、著者が用いた細胞株中 IF に対し高い感受性を示した TALL-1 の増殖速度は IF 抵抗性の細胞株に比しむしろ遅い方であり、IF に対する感受性を単に細胞の増殖速度と関連づけることも困難なように思われる。

IF の in vitro でのヒト造血腫瘍細胞に及ぼす増殖抑制効果についてはすでにいくつかの報告がなされている。すなわち Ludwig と Swetly³⁵⁾によれば IF が 14 名中 7 名の患者の骨髓腫細胞のコロニー形成を対照に比べ 45~66% 抑制し、同時に形質細胞への分化をも抑制したとのことである。また Taetle ら³⁶⁾は IF がヒト急性骨髄性白血病細胞のコロニー形成を抑制することを見出し、Balkwill と Oliver³⁷⁾は正常人骨髓細胞と急性骨髄性白血病細胞を短期間浮游培養し、IF がいずれの細胞においても ³H-チミジンの取り込みをほぼ同程度に抑制するが、白血病細胞をより早く死滅させることを認めている。なお造血細胞以外の培養細胞についても検討がなされ、IF がヒト骨肉腫細胞株や乳癌細胞株に対しても増殖抑制的に作用したことが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。これらの実験において白血球 IF が造血細胞をより強く抑制するのに対し繊維芽細胞 IF が非造血細胞をより強く抑制することが指摘されており⁴⁰⁾、今後 IF の臨床応用を考慮するにあたって検討されるべき問題である。

結 語

浮游培養法を用い、12種類のヒト造血腫瘍細胞のインターフェロンの増殖抑制効果に対する感受性を検討した。これら細胞株は T-cell ALL 細胞株 4 系 (TALL-1, MOLT-4, HPB-ALL, HSB-2), adult T-cell leukemia 株 1 系 (MT-1), null-cell ALL 株 2 系 (NALL-1, KOPN-8), pre-B-cell ALL 株 1 系 (NALM-18), B-cell ALL 株 1 系 (BALL-1), 骨髓腫株 1 系 (Oda), Burkitt lymphoma 株 1 系 (JBL-3) 及び APL 1

系 (HL-60) である。

IF 増加培養 5 日目において対照に比べ、IF に対して最も高い感受性を示したのは TALL-1 で、その 50% 増殖抑制濃度は 80 単位/ml であった。その他 3 系の T-cell ALL 株、NALM-18, NALL-1, Oda では中等度の感受性を示し、その 50% 増殖抑制濃度は 1000 単位/ml 前後であった。軽度の感受性を示したのは BALL-1 で、1000 単位/ml の濃度で 29% の増殖抑制率が認められた。一方 MT-1, JBL-3, KOPN-8, HL-60 に対しては 1000 単位/ml の濃度で全く抑制効果がなく、とくに HL-60 に対しては 5000 単位/ml の濃度でも抑制的に作用しなかった。

浮游培養法で 1000 単位/ml の IF により増殖が抑制されなかった MT-1 細胞は寒天内コロニー形成法では同じ濃度の IF により強く抑制された。このことよりコロニー形成法が浮游培養法より IF に対する感受性測定法としてすぐれている可能性が示唆された。

拙筆に臨み御指導、御校閲をいただいた恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切な御指導と助言をいただいた三好勇夫講師に感謝の意を表します。本稿の要旨は第 42 回日本血液学会総会で報告した。

文 献

1. Isaacs, A. and Lindenmann, J.: Virus interference. I. The interferon. *Proc. Roy. Soc. Ser.* 147, 258—267, 1957.
2. Zarling, J.M., Eskra, L., Borden, E.C., Horoszewicz, J. and Carter, W.A.: Activation of human natural killer cells cytotoxic for human leukemic cells by purified interferon. *J. Immunol.* 123, 63—70, 1979.
3. Schultz, R.M., Papametheakis, J.D. and Chirigos, M.A.: Interferon: an inducer of macrophage activation by polyanions. *Science* 197, 674—676, 1977.
4. Gresser, I. and Bourali, C.: Antitumor effects of interferon preparations in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 45: 365—376, 1970.
5. Gresser, I.: Antitumor effects of interferon. *Adv. Cancer Res.* 16, 97—140, 1972.
6. Strander, H.: Interferons: anti-neoplastic drugs? *Blut* 35, 277—288, 1977.
7. Hill, N.O., Loeb, E., Pardue, A.S., Dorn, G.L., Khan, A. and Hill, J.M.: Response of acute leukemia to leukocyte interferon. *J. Clin. Hematol. Oncol.* 9, 136—149, 1979.
8. Merigan, T.C., Sikora, K., Breeden, J.H., Levy, R. and Rosenberg, S.A.: Preliminary observations on the effect of human leukocyte interferon in non-Hogkin's lymphoma. *New Engl. J. Med.* 299: 1449—1453, 1978.
9. Mellstedt, H., Ahre, A., Björkholm, M., Holm, G., Johansson, B. and Strander, H.: Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet* 1, 245—247, 1979.
10. Ideström, K., Cantell, K., Killander, D., Nilsson, K., Strander, H., Willems, J.: Interferon therapy in multiple myeloma. *Acta Med. Scand.* 205, 149—154, 1979.
11. Gutterman, J., Yap, J., Buzdar, A., Alexanian, R., Hersh, E., Cabanillas, F. and Greenberg, S.: Leukocyte interferon induced tumor regression in patients with breast cancer and B cell neoplasm. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 20, 167, 1979.
12. Horoszewicz, J.S., Leong, S.S., Ito, M., Buffett, R.F., Karakousis, C., Holyoke, E., Job, L., Dölen, J.G. and Carter, W.A.: Human fibroblast interferon in human neoplasia: Clinical and laboratory study. *Cancer Treat. Rep.* 62, 1899—1906, 1978.
13. Miyoshi, I., Hiraki, S., Kubonishi, I., Matsuda, Y., Nakayama, T., Kishimoto, H., Kimura, I. and Masuji, H.: Human B cell, T cell and null cell leukaemic cell lines derived from acute lymphoblastic

- leukaemias. *Nature* **267**, 843—844, 1977.
14. Miyoshi, I., Hiraki, S., Lai, M., Kimura, I., Tanimoto, T., Mitsuhashi, M. and Kishida, T.: Large-scale production of interferon by leukemic lymphoblasts grown in hamsters. *Gann* **71**, 273—274, 1980.
 15. Minowada, J., Ohnuma, T. and Moore, G.E.: Rosette-forming human lymphoid cell lines. Establishment and evidence for origin of thymus-derived lymphocytes. *J. Natl. Cancer Inst.* **49**, 891—895, 1972.
 16. Morikawa, S., Tatsumi, E., Baba, M., Harada, T. and Yasuhira, K.: Two E-rosette-forming lymphoid cell lines. *Int. J. Cancer* **21**, 166—170, 1978.
 17. Kaplan, J., Shope, J.C. and Peterson, W.D.: Epstein-Barr virus-negative human malignant T-cell lines. *J. Exp. Med.* **139**, 1070—1076, 1974.
 18. Miyoshi, I., Kubonishi, I., Sumida, M., Hiraki, S., Tsubota, T., Kimura, I., Miyamoto, K. and Sato, J.: A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann* **71**, 1155—1156, 1980.
 19. Kubonishi, I., Miyoshi, I., Kimura, I. and Minowada, J.: Establishment and characterization of a pre-B cell human lymphoblastic leukemia (ALL) line. *Proc. Jpn. Cancer Assoc.* **38**, 123, 1979.
 20. 三好勇夫：未発表
 21. 中沢真平, 金子恵子, 佐々木道子, 恒松由記子, 小出亮, 榎本康弘, 渡辺昌：“Null” leukemic cell line (KOPN) 樹立経過とその性状. *臨床血液* **20** (Supp. 1), 189, 1978.
 22. Gallagher, R., Collins, S., Trujillo, J., McCredie, K., Ahearn, M., Tsai, S., Metzgar, R., Aulakh, G., Ting, R., Ruscetti, F. and Gallo, R.: Characterization of the continuous, differentiating myeloid cell lines (HL-60) from a patient with acute promyelocytic leukemia. *Blood* **54**, 713—733, 1979.
 23. 石原法子, 清藤勉, 大章星一：ヒト IgD 骨髄腫細胞株の樹立とその性状. *日本癌学会総会記事* **36**, 120, 1977.
 24. Pike, B.L. and Robinson, W.A.: Human bone marrow colony growth in agar gel. *J. Cell Physiol.* **76**, 77—84, 1970.
 25. Adams, A., Strander, H. and Cantell, K.: Sensitivity of the Epstein-Barr virus transformed human lymphoid cell lines to interferon. *J. Gen. Virol.* **28**, 207—217, 1975.
 26. Adams, A., Lindin, B., Strander, H. and Cantell, K.: Spontaneous interferon production and Epstein-Barr virus antigen expression in human lymphoid cell lines. *J. Gen. Virol.* **28**, 219—223, 1975.
 27. Tan, Y.H.: Chromosome 21 and the cell growth inhibitory effect of human interferon preparations. *Nature* **260**, 141—143, 1976.
 28. Huang, C.C., Hou, Y., Woods, L.K., Moore, G.E. and Minowada, J.: Cytogenetic study of human lymphoid T-cell lines derived from lymphocytic leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.* **35**: 655—660, 1974.
 29. Adams, R.A., Flowers, A. and Davis, B.J.: Direct implantation and serial transplantation of human acute lymphoblastic leukemia in hamsters, SB-2. *Cancer Res.* **28**, 1121—1125, 1968.
 30. 森川茂, 原田孝之, 馬場満男, 安平公夫, 巽英二, 堂前尚親：ヒト T-リンパ球性白血病細胞由来細胞株 2 株の樹立とその細胞学的性状. *日本病理学会会誌* **65**, 181, 1976.
 31. Killander, D., Lindahl, P., Lundin, L., Leary, P. and Gresser, I.: Relationship between the enhanced expression of histocompatibility antigens on interferon-treated L 1210 cells and their position in the cell cycle. *Eur. J. Immunol.* **6**, 56—59, 1976.
 32. Balkwill, F. and Taylor-Papadimitriou, J.: Interferon affects both G₁ and S+G₂ in cells stimulated from quiescence to growth. *Nature* **274**, 798—800, 1978.
 33. Matarese, G.P. and Rossi, G.B.: Effect of interferon on growth and division cycle of Friend erythroleukemic murine cells in vitro. *J. Cell Biol.* **75**, 344—354, 1977.
 34. Dahl, H. and Degré, M.: Human interferon and cell growth inhibition. I. Inhibitory effect of human in-

- terferon on the growth rate of cultured human cells. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. B.* **84**, 285—292, 1976.
35. Ludwig, H. and Swetly, P.: In vitro inhibitory effect of interferon on colony formation of myeloma stem cells. *Cancer Immunol. Immunother.* **9**, 139—143, 1980.
 36. Taetle, R., Buick, R.N. and McCulloch, E.A.: Effect of interferon on colony formation in culture by blast cell progenitors in acute myeloblastic leukemia. *Blood* **56**, 549—552, 1980.
 37. Balkwill, F.R. and Oliver, R.T.D.: Growth inhibitory effects of interferon on normal and malignant human haemopoietic cells. *Int. J. Cancer* **20**, 500—505, 1977.
 38. Strander, H. and Einhorn, S.: Effect of human leukocyte interferon on the growth of human osteosarcoma cells in tissue culture. *Int. J. Cancer* **19**, 468—473, 1977.
 39. Balkwill, F., Watling, D. and Taylor-Papadimitriou, J.: Inhibition by lymphoblastoid interferon of cells derived from the human breast. *Int. J. Cancer* **22**, 258—265, 1978.
 40. Einhorn, S. and Strander, H.: Is interferon tissue specific?—Effect of human leukocyte and fibroblast interferons on the growth of lymphoblastoid and osteosarcoma cell lines. *J. Gen. Virol.* **35**, 573—577, 1977.

Studies on antitumor activity of interferon

1. Effect of interferon on human hematopoietic cell lines grown *in vitro*

Lai, Miinyuh

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

A total of 12 hematopoietic cell lines was tested for *in vitro* sensitivity to interferon (IF). The cell lines were 4 T-cell ALL lines (TALL-1, MOLT-4, HPB-ALL, HSB-2), 1 ATL line (MT-1), 2 null-cell ALL lines (NALL-1, KOPN-8), 1 pre-B-cell ALL line (NALM-18), 1 B-cell line (BALL-1), 1 myeloma line (Oda), 1 Burkitt lymphoma line (JBL-3) and 1 APL line (HL-60). At a concentration of 1,000 U/ml, all 4 T-cell ALL lines, NALM-18, NALL-1 and Oda showed high or moderate sensitivity to the growth inhibition effect of IF. BALL-1 showed slight sensitivity and its *in vitro* growth was considerably inhibited at a higher concentration of IF (5,000 U/ml). However, MT-1, JBL-3, KOPN-8 and HL-60 were resistant to IF and their *in vitro* growth was not inhibited at all even at the concentration of 1,000 U/ml. MT-1 cells, although resistant to IF in suspension culture, were sensitive in agar culture. Colony formation was markedly inhibited at a concentration of 1,000 U/ml. The mechanism of growth inhibition by IF and the implications of the present findings are discussed.