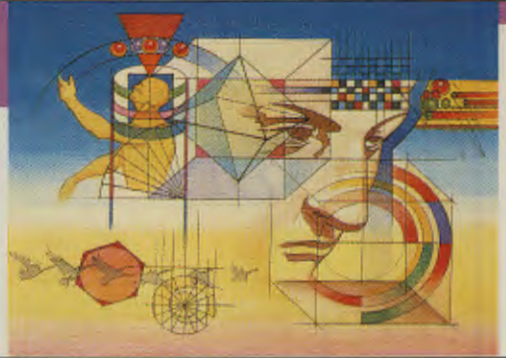


# 4 癌免疫と微量元素

(前編)

荒川 泰昭

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室



## はじめに

“癌免疫”の領域は細胞生物学、免疫学などの全てを包含する広範な生命科学そのものであり、これにかかわる微量元素の領域もまた同等である。本稿ではこの“癌免疫”を癌をとりまく免疫環境として発癌、癌進展、制癌の広領域でとらえ、それぞれの領域における微量元素のかかわり方を現在までに得られている知見をもとに2回にわたりまとめてみた(図1)。

## I. 発癌と微量元素

発癌領域における微量元素のかかわり方には大別して2つある。1つは微量元素の欠乏あるいは過剰によりホメオスタシスが崩れ、酵素、ホルモン、サイトカインなどの代謝能や活性化能が抑制あるいは亢進され、免疫応答に異常・混乱を生じ、易癌性となる場合であり<sup>1-5)</sup>、他の1つはこうした発癌感受性が亢進した状態のもとで、発癌性微量

元素(表1)により種々のDNA障害が発生し、そのあるものが細胞増殖や分化にかかわる遺伝子機能を破壊あるいは変化させ、発癌へと結びつく場合である(図2)。この中で、特に金属による発癌を“真の発癌性”かそれとも単なる異物刺激(chronic irritation theory)あるいは免疫能の低下による“見せかけの発癌性”かを明確に識別することは現在のところ難しく、ヒトの場合、疫学的調査による判定が付加される。

## II. 癌進展と微量元素

癌免疫の中核をなすのは癌に対する宿主の免疫応答であるが、その主体は①癌細胞に対する細胞傷害機構と②癌細胞による免疫抑制発現機構である。しかるに、この機構に関与するのは細胞性免疫であり、液性免疫はほとんど関与しない(図3)。したがって、癌免疫を担うのは細胞傷害性T細胞およびヘルパーT細胞またはサプレッサーT細胞ということになる。この系に対して、微量元素は

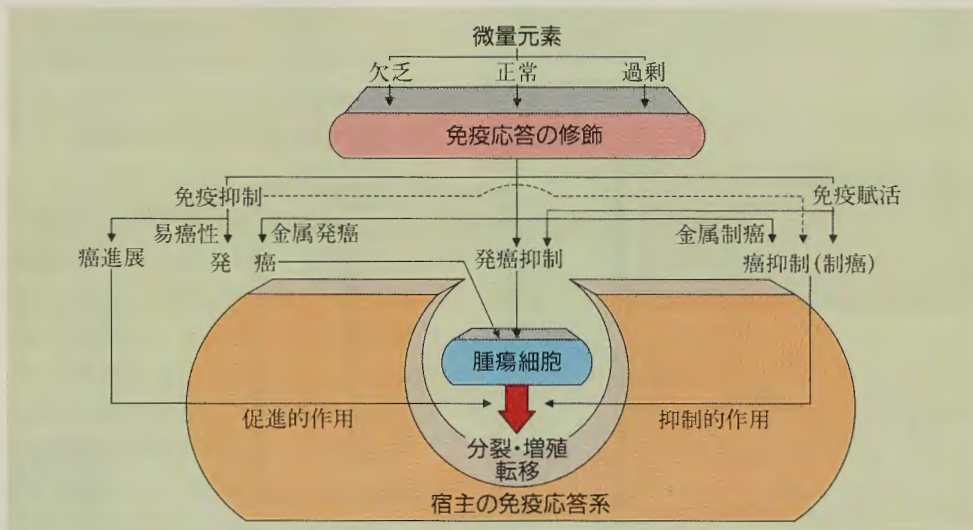


図1 癌免疫と微量元素



表1 微量元素のもつ発癌活性

微量元素	ヒトにおける発癌性		動物における発癌性		染色体異常			金属の化学形態				
	疫学的証明	所見	実験動物	金属	所見	組織培養細胞	金属					
Cr	有	肺癌	ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 腔注) マウス, ラット(吸入)	Cr, Cr(3価) Cr(6価) Cr(6価)	肉腫(注射部位) 肺癌	ハムスター-BHK-21細胞 ハムスター胎児細胞 ヒト末梢血リンパ球	Cr(6価) Cr(6価) Cr(6価) >>Cr(3価)	+	+	+	Cr(3価): CrCl <sub>3</sub> , Cr(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> , Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Cr(6価): K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub> , CaCrO <sub>4</sub> , CrO <sub>3</sub>	
Ni	有	肺癌 鼻癌	ネコ, ハムスター, マウス, ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 腔注) モルモット, ラット(吸入) ラット(静注)	結晶型Ni 脂溶性Ni 結晶型Ni 脂溶性Ni 脂溶性Ni	肉腫(注射部位) 肺癌 各種臓器癌, 肉腫	ラット胎児筋肉	結晶型Ni	+	(切断)	+	水溶性Ni: NiCl <sub>2</sub> , NiSO <sub>4</sub> 水不溶性Ni: { 非晶形型: NiS, Ni 結晶形型: α-Ni <sub>3</sub> S <sub>2</sub> , NiS, NiO 脂溶性Ni: Ni(CO) <sub>4</sub>	
As	有	皮膚癌	けっ歯類(経口)	As As(3価) As(5価)	- - -	ヒト白血球 ヒト胎児二倍体細胞(WI38, MRC-5) ヒト末梢血リンパ球	As(5価) As(3価) As(3価)>> As(5価)	+	(切断)	+	As(3価): NaAsO <sub>2</sub> , As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , AsCl <sub>3</sub> As(5価): H <sub>3</sub> AsO <sub>4</sub> , Na <sub>2</sub> HAsO <sub>4</sub> , As <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
Be	不十分		マウス, ウサギ(静注) サル, ラット(吸入)	Be(2価) Be(2価)	骨肉腫 肺癌	ヒト末梢血リンパ球	Be(2価)	-	-	-	Be(2価): BeO, BeCO <sub>3</sub> , BeSO <sub>4</sub> , BeHPO <sub>4</sub> , BeSiO <sub>3</sub>	
Cd	不十分		マウス, ラット(筋注, 皮下注) ニワトリ(睾丸内)	Cd(2価) Cd(2価)	肉腫(注射部位) 睾丸Leydig腫瘍 睾丸・奇形腫	ラット胎児細胞 チャイニーズハムスター線維芽細胞 ヒトリンパ球 ヒトリンパ球 ヒト線維芽細胞	Cd(2価) Cd(2価) Cd(2価) Cd(2価)	+	+	+	Cd(2価): CdCl <sub>2</sub> , CdSO <sub>4</sub> , CdS, CdO	
Pb	不十分		マウス, ラット(経口, 腔注, 皮下注) マウス(経口) ヒト	Pb(2価) Pb(2価) Pb	腎癌 睾丸癌 染色体異常 リンパ球中染色体異常	チャイニーズハムスター培養細胞 ヒトリンパ球 チャイニーズハムスター培養細胞	Pb(2価) Pb(2価) Pb(2価)	+	(切断)	-	-	Pb(2価): Pb <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Pb(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Pb(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · 2Pb(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Fe	不十分		ハムスター, マウス, ラット, ウサギ(筋注, 腔注, 皮下注)	Fe(有機)	肉腫(注射部位)			N.D.				Fe(2価): FeSO <sub>4</sub> Fe(有機): Fe-炭化水素
Co	未		ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 骨内)	Co(2価) Co	肉腫(注射部位)							N.D. Co(2価): CoS, CoO, CoCl <sub>2</sub>
Ti	未		ラット(筋注) ラット(筋注)	Ti(有機) Ti (粉末金属)	肉腫(注射部位) 線維肉腫 リンパ肉腫							Ti(有機): Ti(C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
Zn	未		ニワトリ, ハムスター, ウズラ(睾丸内注) ラット(睾丸内注) ラット(睾丸以外より投与)	Zn(2価) Zn(2価) Zn(2価)	睾丸奇形腫 精上皮腫, 腺癌, 奇形腫 -							N.D. Zn(2価): ZnCl <sub>2</sub> , ZnSO <sub>4</sub> , ZnNO <sub>3</sub>
Se	未		けっ歯類 けっ歯類	Se(6価) Se(4価) Se(6価)	肝癌 -	ヒト末梢血リンパ球	Se(4価) Se(4価) >>>Se(6価)	+	誘起性			Se(4価): Na <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub> , SeO <sub>2</sub> Se(6価): Na <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> SeO <sub>4</sub>

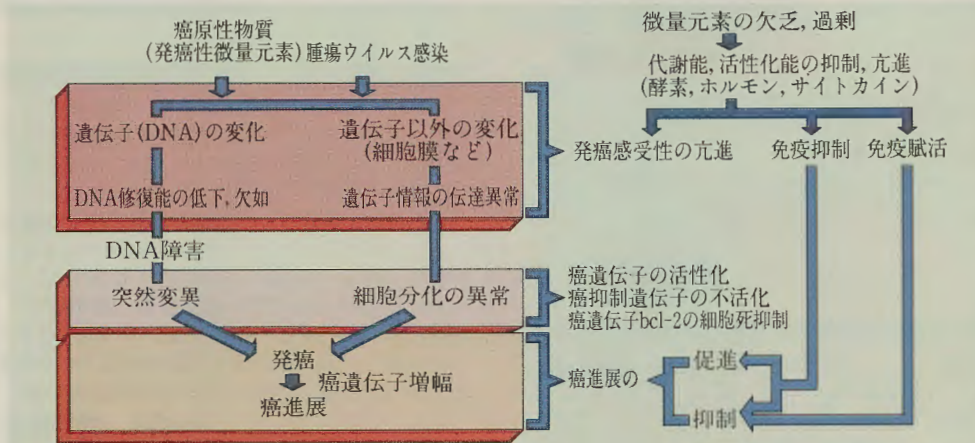


図2 発癌ならびに癌進展と微量元素とのかわり

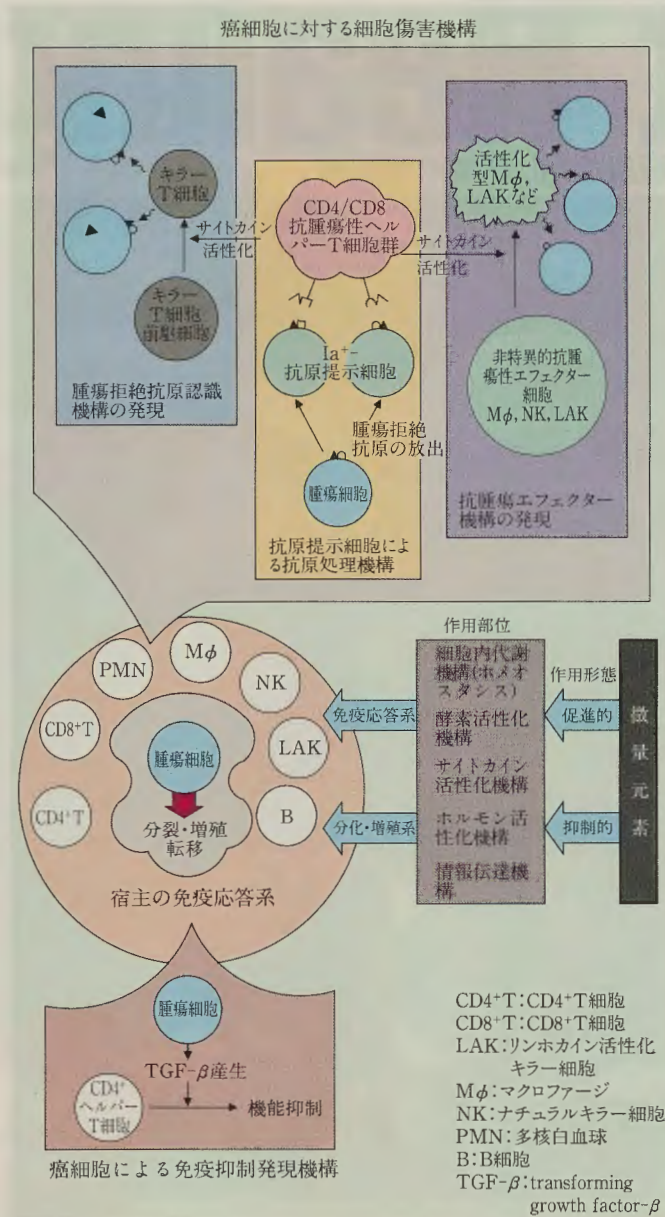


図3 腫瘍細胞に対する宿主の免疫応答と微量元素

促進的ならびに抑制的な両面から働く。すなわち、微量元素はそれぞれがもつ生理活性に依存して直接に、あるいは細胞内代謝や細胞応答関与の酵素活性化機構、サイトカイン活性化機構、ホルモン活性化機構、情報伝達機構などへの影響を介して免疫応答を修飾し、癌細胞の分裂、増殖、転移などの癌進展にかかわっている<sup>1,4,5)</sup>。

したがって、“癌”という特殊な環境下での微量元素の動き(表2)や意義(次号後編に表掲載)を知

表2 癌疾患における微量元素の動態

微量元素	腫瘍	健常者との比較		特記事項
		血(清)中濃度	組織中濃度	
Zn	胃癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肝細胞癌, 肺癌, 食道癌, 膵癌, 胆道癌, 肝癌, 腎癌	↓ 1, 2) ↓ 1, 2)	↓ ↓ 3)	1) 進行癌, 再発癌で顕著 2) 血清Cu/Zn比高値 3) 組織Cu/Zn相関性低い
Se	肺癌, 食道癌 <sup>5)</sup> , 胃癌 <sup>5)</sup> , 大腸癌 <sup>5)</sup> , 膵癌, 胆道癌, 肝細胞癌, 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳腺癌, 腎癌	↓ 1-3)	↓ 4)	1) 進行癌, 再発癌で顕著 2) 癌の進展と負の相関(進行・再発の指標) 3) 血清Se/Mn正の相関 4) 組織Al/Se比高値 5) 血清Se低値による癌罹患危険率の増大
Cu	肝細胞癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌, 膵癌, 胆道癌, 腎癌	↑ 1, 2)	↓ 3)	1) 進行癌で顕著 2) 血清Cu/Zn比高値 3) 組織Cu/Zn相関性低い
Fe	肝細胞癌		↓	
Mg	肝細胞癌, 肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↓ -1)	-1)	1) 有意差なし
Al	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌, 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳腺癌	↑ 1)	↑ 2, 3)	1) 特に肺癌で高値 2) 組織蓄積 3) 組織Al/Se比高値
Mn	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↓ 1)		1) 血清Se/Mn正の相関
Mo	食道癌, 胃癌, 大腸・直腸癌	↓	↓	
Pb	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↑ 1)		1) 特に肺癌, 骨肉腫で高値 2) 血清Pb/Se, Pb/Mn負の相関
Cr	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌, 肺癌	↑ 1)	↑ 2)	1) 特に肺癌で高値 2) 歯科技工師, 汚染(?)
Au	肺癌		↑ 1)	1) 歯科技工師, 汚染(?)

ることは病態把握の上からも重要である。すなわち、担癌生体における微量元素の有意の変動が癌進展の直接の原因か否か(あるいは促進的に働くか否か)は亜鉛ならびにセレンを除いては今後の課題であるが、临床上、癌の進展度合を把握する指標としては極めて有効である。

癌の進展に対して抑制的に働く微量元素については、次号の後編で解説する。

(文献は次号に一括掲載)

# 5 癌免疫と微量元素

(後編)

荒川 泰昭

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室



## はじめに

“癌免疫”における微量元素のかかわり方には図1に示すようないくつかの局面がある。すなわち、

- “癌免疫”を発癌，癌進展，制癌の広領域でとらえた場合，前号で記したように，発癌領域では①微量元素の欠乏あるいは過剰による一般細胞内代謝，酵素，ホルモン，サイトカインなどの活性発現調節機構の乱れや免疫応答の乱れが易癌性を誘発する場合や，②こうした発癌感受性が亢進した状態で癌原性物質（発癌性微量元素など）による種々のDNA障害さらには増殖・分化にかかわる遺伝子の機能障害が発癌を誘発する場合がある。また，癌進展の領域では③癌進展に伴って免疫系における微量元素の本質的役割に破綻を来す場合や，逆に④この破綻が癌進展を促進させる場合，さら

に⑤癌細胞増殖に必要な特定微量元素の要求性の増大，あるいは⑥それに対して抑制的に働く微量元素の増大などがある。

本稿では前号に引き続き，さらに制癌の領域における微量元素のかかわり方についてまとめてみた。

## I. 制癌と微量元素

癌の進展に対して微量元素が抑制的に働くのは，現在までの知見では，癌部位での亜鉛欠乏による増殖抑制<sup>1)</sup>やアルミニウムの組織蓄積による増殖抑制<sup>2)</sup>などの他は，ほとんどが制癌剤として体外より投与された場合である(表1)。この制癌機構には①白金錯体や銅錯体の如くDNAとの直接作用による場合，②有機錫や亜鉛の如く増殖情報伝達系の障害(図2，有機錫はゴルジ体，小胞体に集

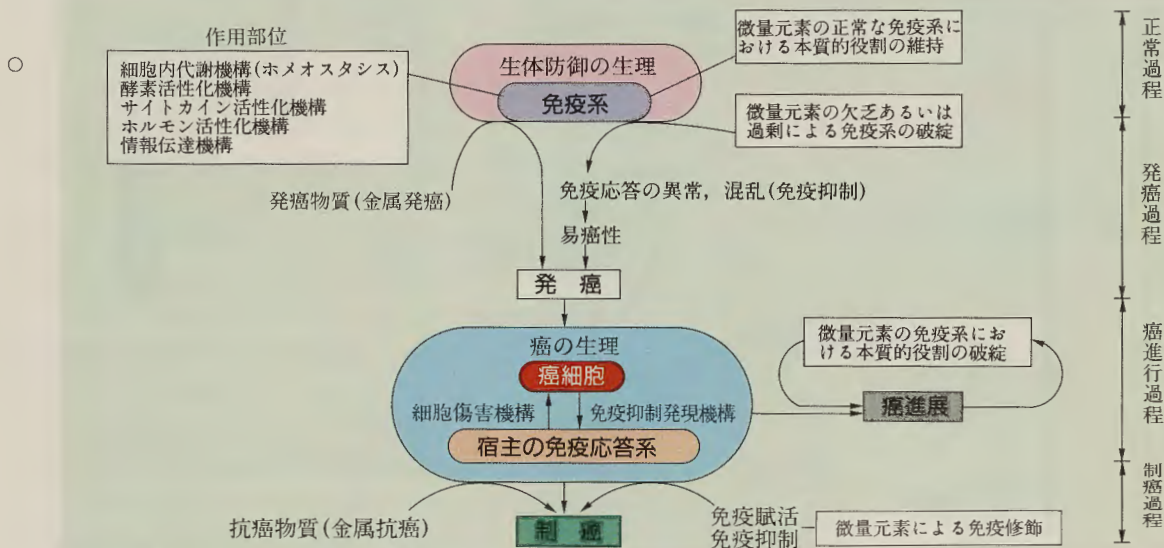


図1 癌進展の自然史と微量元素



表1 癌進展における微量元素の意義

( )内は微量元素の生体あるいは血清、組織における状態を表す。

微量元素	腫瘍	癌進展に対する作用		特記事項
		促進的	抑制的	
Zn	消化器癌(ヒト, ラット) 消化器癌, 前立腺癌(ヒト) Walker 256癌性肉腫(ラット), Ehrlich腹水癌(マウス), 吉田肉腫(YS)(ラット) 白血病(L1210, BW5147)(マウス)	+ (欠乏) <sup>1),2)</sup> + (血清低値) <sup>2),3)</sup>	+ (欠乏) <sup>1)</sup> + (欠乏) + (過剰投与)	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下, 分化・増殖抑制 化学療法時に増悪 2) 疫学的調査あり 3) 血清Cu/Zn比高値
Se	消化器癌(ヒト, ラット) 消化器癌, 前立腺癌, 肝細胞癌 <sup>1)</sup> (ヒト) 胃癌, 大腸癌, 乳癌, 悪性脳腫瘍(ラット), 腺癌(ハムスター), P388白血病, Ehrlich腹水癌, colon 26, 38結腸癌(マウス) <sup>2)</sup>	+ (欠乏) <sup>1),2)</sup> + (血清低値) <sup>2),4)</sup>	+ (投与)	1) 免疫能低下, 化学療法時に増悪 2) 殺菌能低下, グルタチオン・ペルオキシダーゼ関与 3) コーホート研究など疫学的調査あり 4) 血清Al/Se比高値 5) シスプラチンとの併用による腎毒性の軽減
Cu	消化器癌(ラット) 肝癌(ラット)	+ (欠乏) <sup>1)</sup>	+ (投与) <sup>2)</sup>	1) 免疫能低下(T細胞数減少), 殺菌能低下, T細胞との関連・機序は不明 2) 核酸と錯体形成
Fe	消化器癌, 肝細胞癌(ラット)	+ (欠乏) <sup>1)</sup>		1) 免疫能低下(T細胞数減少, MIF産生能低下), T細胞との関連・機序は不明
Mg	肝癌(ラット)	+ (欠乏) <sup>1)</sup>		1) 白血球機能低下に伴う生体防御能低下(Mg関連酵素活性低下, 白血球数増加)
Sn	P388白血病, Ehrlich腹水癌(マウス) P388白血病(マウス)	+ (欠乏) <sup>1)</sup>	+ (投与) <sup>2)</sup>	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下 2) 錫ステロイド, 胸腺抽出リポ体画分(サイモステリン)
Al	肺癌(ヒト), 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳腺癌(ラット) 肺癌, 胃癌, 肝細胞癌(ヒト), 肺癌(マウス)		+ (組織蓄積) <sup>2)</sup> + (血清高値) + (投与) <sup>1)</sup>	1) 発癌物質の核酸への結合を防ぐ(肺癌発生を約50%抑制) 2) 組織Al/Se比高値
Pt	消化器癌(食道癌, 胃癌, 大腸癌)(進行癌, 再発癌)(ヒト) 睾丸腫瘍, 卵巣癌, 肺癌, 胸部癌, 膀胱癌, 頸部癌(ヒト), 白血病(L1210)(ラット)		+ (投与) <sup>1-5)</sup>	1) シスプラチン, カルボプラチン(第2世代, 減毒化) 2) DNAとの直接反応, Pt-DNA錯体形成 3) 結腸癌, 非小細胞肺癌には無効 4) 卵巣癌などで, 耐性発現による薬効低下あり 5) 継続投与で腎毒性
Bi	P388白血病, Ehrlich腹水癌 colon38結腸癌(マウス)		+ (投与) <sup>1)</sup>	1) シスプラチンとの併用による腎毒性の軽減(腎でメタロチオネイン合成誘導)
Au	白血病(P388, L1210), メラノーマ, 肺癌(Lewis), 結腸癌26, 乳房腺癌(マウス)		+ (投与) <sup>1-4)</sup>	1) Au錯体: DPPE(AuCl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , Au(DPPE) <sub>2</sub> Cl 2) DNA合成阻害, RNA合成阻害, タンパク合成阻害 3) 強い細胞毒性, Cuの共存は毒性増強 4) 全てi.p投与で有効, iv投与は無効
Ru	肺癌(Lewis), B16メラノーマ, MCa乳房癌(マウス) ヒト結腸癌(ラット) <sup>2)</sup>		+ (投与) <sup>1-4)</sup>	1) 抗転移活性が主 2) 原発癌に効果あるが, 一般に抗癌活性微弱 3) Ru-DMSO錯体, Ru-アミン錯体, Ru-ヘテロサイクル錯体 4) リンパ増殖系(eg. P388白血病)には無効
Rh	肉腫180, Walker 256癌, Ehrlich腹水癌(マウス)		+ (投与) <sup>1)</sup>	1) DNA合成阻害, タンパク合成阻害

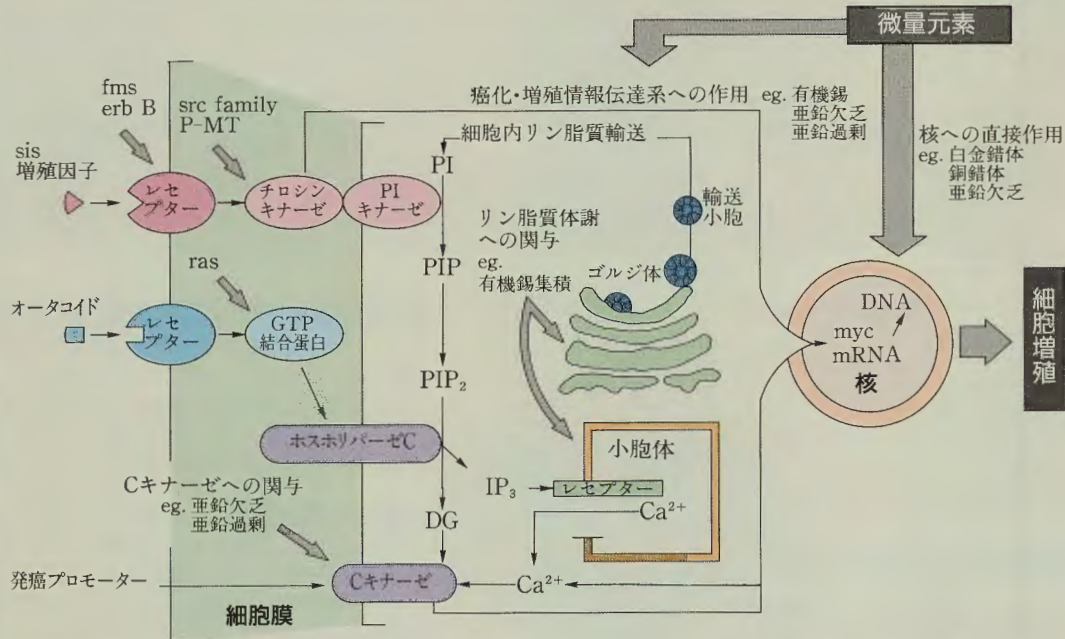


図2 癌遺伝子と癌化・増殖へのシグナルとしてのイノシトールリン脂質代謝亢進機構と微量元素

微量元素	腫瘍	癌進展に対する作用		特記事項
		促進的	抑制的	
Pd	肉腫180, Landschutz腹水癌 P388白血病 <sup>2)</sup> , B16メラノーマ <sup>2)</sup> , ヒト結腸癌(マウス)		+(投与) <sup>1-3)</sup>	1) 八面体Pd(IV)錯体, cis-[PdCl <sub>4</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ](Pd(DPPE) <sub>2</sub> ) 2) 2ClO <sub>4</sub> 3) Ptより抗癌活性大 4) Ptに比べ, DNAとの結合性低い
Sr	結腸癌26(マウス)		+(投与) <sup>1)</sup>	1) 免疫化学療法におけるSrの併用効果
Ga	Ca-755腺癌, Lewis肺癌 Walker256癌性肉腫(マウス)		+(投与) <sup>1-4)</sup>	1) タンパクチロシンホスファターゼ活性阻害 DNAポリメラーゼ活性阻害 2) Ga長期投与はMg, Ca, Zn, Fe欠乏誘発 3) 白血病(P388, L1210, K1964), Ehrlich腹水癌, 結腸癌, メラノーマ, 卵巣癌, 副腎癌, 胸部癌には無効 4) 腎への蓄積性あり
有機Sn	皮膚癌, P388白血病, IMC癌 Ehrlich腹水癌, 肉腫180		+(投与) <sup>1-3)</sup>	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下, 分化, 増殖抑制 2) リン脂質代謝障害による増殖情報伝達系の阻害 3) 抗癌活性, 抗増殖活性: ジアルキル錫>>トリアルキル錫
有機Ge	悪性リンパ腫, 卵巣癌, 大腸癌(ヒト), 悪性リンパ腫(マウス)		+(投与) <sup>1-3)</sup>	1) Ge-132, プロキシゲルマニウム, スピログルマニウム 2) 免疫賦活作用が主(細胞性, 体液性ともに) 免疫調節, インターフェロン誘起, 抗ウイルスなど 3) 腎不全誘発(糸球体, 尿管・間質の病変) 心筋障害, 末梢神経障害
有機Si	肺転移癌(マウス)		+(投与) <sup>1)</sup>	1) 抗転移活性
有機Ti	ヒト結腸腺癌, ヒト肺癌, ヒト肺腺癌, ヒト胃腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片), 結腸癌38, B16メラノーマ, Lewis肺癌(マウス)		+(投与) <sup>1-4)</sup>	1) チタノセン錯体 2) 核ヘテロクロマチンに貯留後, ライソゾームへ蓄積 3) シスプラチン様にDNAを直接反応 4) 肝, 胃腸管毒性あり 5) 無機Tiは結腸癌(ラット)に有効
有機V	ヒト胃腸癌, ヒト肺癌, ヒト胸部癌, ヒト頭部癌, ヒト頸部癌(マウス, 異種移植片), Lewis肺癌(マウス), 乳房腺癌(TA3Ha)(ラット) <sup>4)</sup>		±(投与) <sup>1-3)</sup>	1) バナドセン錯体 2) 一般にTi, Ptより抗癌活性は弱い 3) 肝, 胃腸管毒性あり 4) Ptと同程度の活性 5) マウス移植ヒト結腸腺癌には無効
有機Mo	Ehrlich腹水癌(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+(投与) <sup>1,2)</sup>	1) モリブデン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度) 3) モリブデン酵素(キサンチンオキシダーゼ) 4) 無機Moは食道癌(ラット)に有効
有機Nb	Ehrlich腹水癌(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+(投与) <sup>1,2)</sup>	1) ニオボセン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度)
有機Re	Ehrlich腹水癌(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+(投与) <sup>1,2)</sup>	1) レノセン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度)

積し, 細胞内リン脂質の輸送障害からPI代謝回転, Ca動員化などリン脂質代謝系を阻害する<sup>1,4)</sup>. 亜鉛欠乏あるいは過剰はCキナーゼの活性化を障害する<sup>5,8)</sup>による場合, また③ルテニウムの如く抗転移作用による場合, ④有機ゲルマニウムの如くサイトカイン特にインターフェロンやインターロイキン(IL)-1, 2の産生増強に働き, 免疫賦活剤(あるいは免疫調節剤)として作用する場合<sup>9)</sup>などがある. 現在までに米国立癌研究所(NCI)において抗癌活性をテストされた金属ならびにメタロイド化合物の数は, 錫が最多(2000種以上)で, 次が白金(約1500種)である. その他, 多いものとして銅(約1280種), 鉄(約880種), 亜鉛(約860種), セレン(約730種)などがある.

### おわりに

癌免疫における微量元素のかかわり方をまとめてみた. はじめに述べたように癌免疫とそれにかかわる微量元素の領域は広範である. 今後, この

癌免疫機構における微量元素の役割や作用に関する機序解析は腫瘍免疫機構全体の解明や癌治療の上で大きく貢献するものと思われる. 最後に, 紙面の都合で割愛したが, 個々の微量元素の各系における詳細な機序などについては他書を参照されたい.

### 文献

- 1) 荒川泰昭: 毒性試験講座第10巻 免疫毒性—金属—, 地人書館, 1991.
- 2) 和田 攻, 荒川泰昭, 長橋 捷: 微量元素およびビタミン欠乏と免疫不全, 免疫と疾患, 国際医書出版, 特集“続発性免疫不全症候群” 1983; 6: 763-767.
- 3) 和田 攻, 荒川泰昭, 阿部哲昭: 微量元素と健康, ファルマシア 1985; 21: 407-413.
- 4) 荒川泰昭: 錫と免疫, 微量栄養素研究第11巻, 1994; 13-35.
- 5) 荒川泰昭: 免疫と亜鉛, Gut Fronts, No.4, 協和企画通信, 1995; 7-10.
- 6) McQuitty JT, et al.: Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. *Cancer Res* 1970; 30: 1387-1390.
- 7) 山根靖弘: 化学発癌に対するAlの抑制効果, 微量元素代謝 1978; 6: 1-6.
- 8) Andrew FG, et al.: The regulatory domain of protein kinase C coordinates four atoms of zinc. *J Biol Chem*, 1992; 267: 10193-10197.
- 9) DiMartino MJ, et al.: Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236: 103-110.