

学位授与番号	医博甲第998号
学位授与年月日	平成3年3月25日
氏名	表和彦
学位論文題目	生体外培養刺激系を用いた自家消化器癌特異的細胞傷害性T細胞の誘導

論文審査委員	主査	教授	磨伊正義
	副査	教授	右田俊介
		教授	宮崎逸夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

現在、ナチュラルキラー細胞（NK）およびリンホカイン活性化キラー細胞（LAK）が臨床応用されているが、これらのNK、LAKは自己腫瘍に対する細胞傷害活性は必ずしも特異的とはいえない。一方、特異的細胞傷害性T細胞（CTL）は自己腫瘍細胞を選択的に傷害しかつLAKよりも高い腫瘍傷害活性を有することから、CTLを用いた特異的免疫療法は胃癌、大腸癌患者に対するより有効な免疫療法になりうると期待されている。そこで本研究ではNKおよびLAKと、CTLによる細胞傷害活性の性状の相違を明確にするとともにCTLの至適培養条件を求めることを目的とし、CTLを生体外培養刺激系（IVS）で誘導することを試みた。そして得られた作働細胞の数、細胞傷害活性および表面抗原を解析することにより以下の結論を得た。

1. 既報のCTL誘導法に従い培養胃癌細胞に対する11日間の生体外培養刺激系で誘導された作働細胞は腫瘍細胞特異的傷害活性を示さず、CTLというよりはむしろLAKである可能性が示唆された。
2. LAKでは傷害されない非自己ヒトリンパ球を抗原刺激細胞に用いるリンパ球混合培養法（MLC）をCTL誘導のモデルとして培養条件につき検討した結果、rIL-2を1000u/mlの濃度で培養6日目に添加し、25日～30日の培養を行なう方法が最も効果的であった。また作働細胞の表面抗原の解析より、CD4⁺ヘルパーT細胞の増加を認め、その後は次第にCTL活性を有するCD8⁺サイトトキシクT細胞が誘導されると推察された。病期Ⅲ～Ⅴの担癌患者のPBLからもCTL活性を誘導することは可能であった。また脾臓リンパ球からも有効なCTLが誘導可能であり、胃癌の手術時に摘出した脾臓も有力なリンパ球供給源となり得ることを示唆した。
3. 前述の至適培養条件のもとで手術時に採取された自家新鮮腫瘍細胞に対するCTL誘導を試みたところ、27日間の培養で高い腫瘍細胞傷害活性を有するCTLに極めて類似のT細胞が誘導された。
4. 腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の自家腫瘍特異的細胞傷害活性は確認できなかった。

以上、本研究は生体外培養刺激系でヒトにおけるNKおよびLAKと、CTLによる細胞傷害活性の性状と相違を明確にすることによってCTL誘導の至適培養条件を解明したものである。現在臨床応用の期待が高まっているCTL療法に対し新たに有用な知見を提供した価値ある論文と評価された。