

学位授与番号	医博乙第 1055 号
学位授与年月日	平成元年 5 月 17 日
氏名	清水 淳三
学位論文題目	肺癌の免疫療法に関する研究—特に腫瘍局所における抗腫瘍活性の誘導とその 応用に関する研究
論文審査委員	主査 岩 喬 副査 宮崎 逸夫 右田 俊介

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

肺癌患者における末梢血リンパ球 (peripheral blood lymphocytes, PBL) および領域リンパ節リンパ球 (regional lymphnode lymphocytes, RLNL) の免疫学的抗腫瘍活性の様相を、natural killer (NK) 活性、recombinant interleukin 2 (rIL-2) やOK-432刺激によるlymphokine activatedkiller (LAK) 活性およびIL-2産生能などを指標として検討した。またLAK細胞の臨床応用として、気管支動脈内注入法 (bronchial artery infusion, BAI) による養子免疫療法 (adoptive immunotherapy, AIT) を施行して、その治療効果について検討した。NK活性はPBLで病期の進行と共に有意に低下した。RLNLでは転移の有無にかかわらずきわめて微弱であり、NK自体による腫瘍局所の抗腫瘍活性は殆ど期待できないと考えられた。PBLや転移のないRLNLをOK-432やrIL-2と共に培養すると、NK活性が増強されると共に、LAK活性が誘導されPC-3細胞 (NK抵抗性人肺腺癌培養株) に対し著大な細胞傷害活性が出現した。OK-432刺激リンパ球によるIL-2産生量は、肺癌患者のPBLで低値を示したが、RLNLでは高値を示した。さらに術前にOK-432をBAIにより投与した群と投与しなかった群でRLNLのIL-2産生量を比較すると、転移のないRLNLについてはOK-432を投与した群で有意にIL-2産生量の増加が認められたが、転移のあるRLNLではOK-432をBAIにより投与したにもかかわらずIL-2産生量の増加は認められなかった。AITの有効率を上げるためには、細胞傷害性の強いLAK細胞をいかにして大量に増殖誘導するかという点にあるが、高密度自動細胞培養装置アキュシスターJrの使用により $1 \times 10^6$ 個以上の大量のLAK細胞が回収でき、細胞傷害性もK-562に対し75%、PC-3に対し60%と著明に増強した。LAK細胞の表現型の推移をみると、OKT3陽性 (末梢血T細胞)、OKT8陽性 (suppressor/cytotoxic T細胞)、Leu7陽性 (NK細胞) 細胞の増加に対し、OKT4陽性 (helper/inducer T細胞)、Leu11陽性 (NK細胞/好中球)、B1陽性 (末梢血B細胞) 細胞の減少が認められた。BAIによるAITは7例の肺腫瘍患者に施行され、その治療効果は、partial response 2例、minor response 3例、no change 2例と、何らかの治療効果を示す症例が多数を占めた。以上の成績から、肺癌患者に対しIL-2やOK-432を利用する免疫療法の有用性が示唆された。またアキュシスターJrは、AITの有効率を上げるための有用な手段になり得ると考えられた。

以上本研究は、免疫学的抗腫瘍活性の基礎的研究から開始し、肺癌患者へ臨床応用としての免疫療法に一步を進める労作と評価された。