(39)

氏名(生年月日)　次田　正（ツギタ　マサシ）
本　籍
学位の種類　医学博士
学位授与の番号　乙第1117号
学位授与の日付　平成2年9月21日
学位授与の要件　学位規則第5条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**Induction and clinical utilization of lymphokine-activated killer cells in patients with gastrointestinal tract cancers**
（消化器癌患者における LAK 細胞の誘導と臨床応用）
論文審査委員　（主査）教授　羽生富士夫
（副査）教授　内山　竹彦，平田　幸正

論文内容の要旨

目的

1982年 Grimm らはリンパ球に Interleukin-2 (IL-2) を加えて培養するとキラー細胞が誘導することを見いだし，この細胞を lymphokine-activated killer (LAK) cells と名付けた．本研究は，この LAK 細胞が消化器患者でも誘導されることを明らかにし，さらに消化器癌の治療に応用することを目指したものである．

対象及び方法

LAK 細胞の誘導はヒト末梢血単核球を2×10^6/ml に調整し，IL-2を最終濃度10^3/ml になるように加え，5％CO_2下37℃で4日間培養することによって行なった．まず消化器癌患者において LAK 細胞の継代細胞株 Daudi および K562に対する細胞障害活性を^{51}Cr release assay を用いて測定した．次に，消化器癌皮膚転移，肝転移の症例において LAK 細胞を誘導し，それぞれ局所注射，肝動脈注入を行ない，その抗腫瘍効果を検討した．

結果

消化器癌患者18例の末梢血単核球の細胞障害活性は Daudi，K562に対してそれぞれ12.8±8.1%，19.3±9.7%であり，健常者とほぼ同様であった．この単核球から，LAK 細胞を誘導すると細胞障害活性はそれぞれ76.2±19.5%，67.7±17.3%と培養前と比較して有意（$p<0.001$）に上昇し，消化器癌患者であっても全身状態に関係なく，LAK 細胞が誘導されることが明らかとなった．

以上の結果に基づいて，まず胆管癌多発皮膚転移の患者にその患者から誘導した LAK 細胞を局注したところ腫瘍の増殖を抑制することができた．さらに LAK 細胞の肝動脈内注入を行なった転移性肝癌4例中 minor response（MR）1例をみとめ，他の3例は腫瘍縮小効果は見られなかったものの CT 上腫瘍部分の CT 値が低下した．1例には針生検を施行して組織学的検索を行なったが CT 値の低下した部分は多数のリンパ球が浸潤しており，少数の癌細胞を認めるのみで腫瘍の壊死を反映していると考えられた．

考察及び結論

Rosenberg らは LAK 細胞の全身投与によって肺腫瘍が縮小したと報告しているが，キラー細胞が作用するには腫瘍細胞と接触することが必要であり，われわれは局所注射，肝動脈注入という方法をとった．その結果，効果判定では4例中1例に MR をみたのみであった．これは他の報告例と比較して良好な治療成績ではないが，投与した細胞数や腫瘍の種類が異なっていることなどを考慮する必要がある．一方，本療法は副作用が発熱程度であり，他と比較して軽度である．いずれにせよ本療法は病理組織学的にみてもある程度の治療効果を期待できることが明らかとなったが，治療成績を改善するには投与細胞数を含めた治療計画の検討や，腫瘍に対してさらに特異的に効果があると考えられる腫瘍浸潤リンパ球，腫瘍特異的細胞障害性リンパ球の利用なども考慮すべきであると考えられた．

論 文 審 査 の 要 旨

1985年 Rosenberg らは LAK 細胞の全身投与による癌治療をはじめて報告した．本研究はわが国でももっとも多い消化器癌患者においても LAK 細胞が誘導されることを明らかにし，さらに肝転移症例に対して肝動脈注入という新しい方法で治療を試み，病理組織学的にもその有効性を示したものである．本療法は，肝転移患者の治療として今後発展することが期待され，臨床上，学術上価値ある論文である．

主論文公表誌

Induction and clinical utilization of lymphokine-activated killer cells in patients with gastrointestinal tract cancers（消化器癌患者における LAK 細胞の誘導と臨床応用）

Journal of Gastroenterology and Hepatology Vol. 5 No. 2 110-115頁（1990年発行）

副論文公表誌

1) Effects of combined cholera toxin and cyclosporine therapy on renal allograft survival in the rat（ラット腎移植に対するコレラ毒素とシクロスポリンの併用効果）
Transplantation 48 (6)：1064-1065, 1989

2) ハイドロキシアパタイト粒子を用いた肝化学塞栓療法に関する基礎的検討
癌と化療 16 (10)：3423-3428, 1989

3) DNA 解析は腫瘍の悪性度判定の指標になり得るか
医学のあゆみ 146 (2)：135-136, 1988

4) 胃癌切除標本における静脈侵襲判定法について—各染色法の比較—
日癌治療会誌 32 (3)：688-695, 1988

5) 食道再建用胃管及び遊離移植腸管における血流動態の経時的推移
最新医学 38 (10)：2098-2099, 1983

6) A rapid method for the isolation of functional human T lymphocytes using hydroxyapatite column fractionation（ハイドロキシアパタイトカラムを用いたヒト T リンパ球の迅速分離法）
Immunol Methods 106：169-174, 1988

7) 2 例の肝細胞癌患者に対して経肝動脈的に投与された Lymphokine activated killer (LAK) 細胞と Interleukin-2 (IL-2) の臨床効果
肝臓 28 (4)：477-482, 1987

8) 微小胃癌に対する縮小手術の適応
外科診療 27 (12)：1805-1812, 1985

9) 穿孔性腹膜炎をきたした小腸 Crohn 病の 2 手術例
日本大腸肛門病会誌 36(4)：380-385, 1985