

## (29)

氏名(生年月日)	ホソ 細	カワ 川	トシ 俊	ヒコ 彦
本 籍				
学 位 の 種 類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1193号			
学位授与の日付	平成3年7月19日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	乳癌に対する OK-432腫瘍内投与に関する研究 —腫瘍局所の抗腫瘍性免疫反応を中心に—			
論文審査委員	(主査) 教授 羽生富士夫 (副査) 教授 内山 竹彦, 笠島 武			

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 研究目的

乳癌患者に対し術前に OK-432を腫瘍内投与し、局注局所浸潤リンパ球の詳細な同定を行い、再発進行乳癌に対する OK-432腫瘍内投与による腫瘍縮小効果および局所免疫反応の機序を明らかにした。

## 対象および方法

対象は原発性乳癌25例である。これを無作為に OK-432腫瘍内投与群10例(手術5日前、生食水2mlに OK-432, 10KE を溶解し0.5ml を4カ所に分け腫瘍内投与)、生食水腫瘍内投与群5例(生食水2ml を4カ所に分け投与)、および無処置群10例の3群に分け、以下の検索を行った。

手術前1週間：末梢血 T 細胞比, IgG-FcR<sup>+</sup> T 細胞比, PHA 幼若化反応。

手術当日：末梢血 T-cell subsets (OKT3, 4, 8) および, OK-432腫瘍内投与群および生食水腫瘍内投与群には, OKT4と Leu-DR, Leu-DR と OKT8, OKT4と Leu18, Leu15と OKT8を組み合わせ、4種類の two color フローサイトメトリーを行った。

乳房切除直後：腫瘍片の瞬間凍結標本を作製し、Leu2a, Leu3a, Leu7にて免疫組織化学的単染色を行い、さらに Leu2a と Leu15, Leu3a と Leu-DR の組み合わせで、免疫組織化学的二重染色をほどこし、リンパ球機能の同定を行った。

## 結果

非特異的免疫反応および末梢血リンパ球サブセットでは有意差を認めなかった。腫瘍組織浸潤リンパ球で

は, OK-432腫瘍内投与群の Leu2a<sup>+</sup>細胞陽性率は100% (強陽性70%), Leu3a<sup>+</sup>細胞陽性率は90% (強陽性70%), Leu7<sup>+</sup>細胞陽性率は90% (強陽性0%)であった。さらに、二重染色によるリンパ球機能の同定では、Leu2a<sup>+</sup>細胞は cytotoxic T cell, Leu3a<sup>+</sup>細胞は helper T cell が多く認められた。

## 考察および結論

OK-432腫瘍内投与により腫瘍局所には、抗腫瘍性免疫に深くかかわるといわれる、cytotoxic T cell, helper T cell が、また腫瘍の発生、増殖および転移抑制に関与しているといわれる NK cell が誘導された。OK-432腫瘍内投与による腫瘍縮小効果には、これらの細胞による抗腫瘍性免疫反応が関与しているものと考えられた。

## 論文審査の要旨

進行乳癌ではOK-432腫瘍内投与により腫瘍縮小効果がしばしば認められるが、その局所免疫反応の機序は不明であった。本研究は、乳癌患者の術前にOK-432を腫瘍内局注投与し、免疫組織化学的単染色および二重染色により局所浸潤リンパ球の詳細な同定を初めて行い、局所にはcytotoxic T cell, helper T cell, NK cellが誘導されており、これらの細胞による抗腫瘍性免疫反応が腫瘍縮小に関与していることを明らかにしたもので、学術上価値あるものと認める。

### 主論文公表誌

乳癌に対するOK-432腫瘍内投与に関する研究—腫瘍局所の抗腫瘍性免疫反応を中心に—  
日本外科学会雑誌 第92巻 第5号  
577-586頁（平成3年5月1日発行）

### 副論文公表誌

- 1) 巨大食道平滑筋腫の1治験例—本邦食道平滑筋腫354例の検討—, 日臨外医会誌 46 (7): 954-959 (1985) 細川俊彦, 大谷洋一, 薬師寺公一, 成高義彦, 小川健治, 他3名
- 2) 中枢性尿崩症に対するDDAVPの経直腸投与の有用性に関する臨床的検討, 医学のあゆみ 134 (4): 296-298 (1985) 細川俊彦, 神保 実, 山本昌昭, 井出光信, 田中典子, 他1名
- 3) IHSS (idiopathic hypertrophic subaortic stenosis) と Recklinghausen 病合併の麻酔, 麻酔 35 (3): 450-454 (1986) 細川俊彦, 岩渕 汲, 大江容子, 佐藤ひろ子, 昆野博臣, 他2名
- 4) Antidiuretic effect of perirectally administer-

ed DDAVP in central diabetes in sipidus (中枢性尿崩症に対するDDAVPの経直腸投与の有用性), 東女医大誌 56 (12): 111-114 (1986) Hosakawa T, Sakakibara N, Jimbo M, Yamamoto M

- 5) Treatment of an aged patient with gangrene-type ischemic colitis (高齢者虚血性大腸炎壊死型の1治験例), 東女医大誌 57 (2): 147-152 (1987) Hosokawa T, Haga S, Ogawa K, Hanaoka T, Seto T
- 6) 嚢胞内乳頭腫を共存した男子嚢胞内非浸潤性乳管癌の1例, 乳癌の臨床 3 (1): 111-114 (1988) 細川俊彦, 芳賀駿介, 清水忠夫, 飯田富雄, 今村 洋, 他5名
- 7) 乳癌に対するOK-432腫瘍内投与に関する研究—免疫組織学的染色法を用いた腫瘍内浸潤Tリンパ球サブセットの解析—, 日外会誌 90 (2): 316 (1989) 細川俊彦, 芳賀駿介, 清水忠夫, 飯田富雄, 今村 洋, 他2名