

原 著

## 大腸癌組織内のリンパ球・間質細胞の免疫組織化学的研究

東京女子医科大学 消化器内科学教室 (主任: 小幡 裕教授)

同 第二病理学教室 (主任: 笠島 武教授)

タケ オ ヤス ヨシ  
武 雄 康 悦

(受付 平成4年6月17日)

## An Immunohistochemical Study on the Lymphoid Cells and the Stromal Cells in the Tissue of Colon Cancer

Yasuyoshi TAKEO

Department of Medicine, Institute of Gastroenterology (Director: Prof. Hiroshi OBATA),

Department of Pathology (Director: Prof. Takeshi KASAJIMA),

Tokyo Women's Medical College

The relationship between lymphoreticular cells and cancer nests in the tissue of colon carcinoma was examined using immunohistochemical method. Tissues of 20 cases of surgically removed specimens of colon carcinoma including 3 early-stage cases were prepared into frozen and paraffin sections.

In the early-stage cases, CD3<sup>+</sup> T cells were dominantly distribute in the cancer lesions than L26<sup>+</sup> B cells, and lymph follicles appeared in the border regions. In advanced cases, lymphocytes were markedly decreased in the stroma of cancer lesions, whereas, CD4<sup>+</sup> T cells were distributed diffusely or nodularly in the vicinity of border region with frequent formation of germinal centers. These follicles were similar to those of lymph nodes, morphologically and histochemically. In addition, lymphocytes distributed in these regions, were mostly positive for CD11a and HLA-DR, and also frequently positive for ICAM-1. Moreover, cancer cells and endothelial cells were positive for ICAM-1.

These results indicate that lymphocytes are closely related to the growth of cancer in tissues, producing immunoregulation with both a T-cell-mediated mechanism and humoral mechanism by way of lymph follicles.

## 緒 言

近年, 大腸癌は消化管の腫瘍としてその発生頻度が高くなりつつある<sup>1)2)</sup>. 事実, 欧米でのその頻度に近づきつつある. 消化管粘膜における腫瘍の発育, 進展あるいは消退にはリンパ球・マクロファージの動態が重要な関与を示すといわれる. 腫瘍または腫瘍抗原を認識し, 組織内のリンパ球の分布に重要な免疫学的役割を任うマクロファージや樹状細胞に関する *in vitro* での報告は多い. しかし, 組織内でのこれらの細胞の分布, 免疫性状, リンパ球との拘わり, とくにリンパ濾胞と樹

状細胞の分布の意義に関する免疫組織学の検索は極めて少ない. 食道癌<sup>3)</sup>, 甲状腺癌<sup>4)</sup>などの組織内樹状細胞とリンパ球に関しての報告が僅かに免疫組織学的になされつつある. 著者は大腸癌手術症例を用いて, 大腸癌病巣における粘膜での免疫応答にリンパ球, リンパ組織とくにリンパ濾胞, 樹状細胞の分布の意義, 細胞接着因子と腫瘍病巣の関連について免疫組織化学的に検索し, 若干の考察を加えて報告する.

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は1990年8月より東京女子医科大学消化器病センターならびに関連病院で新鮮材料として得られた大腸癌手術症例20例について検討を行った。症例は男性15例・女性5例(46~72歳:平均年齢59.3歳)で早期癌3例, 進行癌17例であった。早期癌は術前に生検で高分化型腺癌と診断されたもので, これらは内視鏡的切除が不可能と判断され手術切除された症例である。各症例の年齢・性・腫瘍発生部位などは表1に示した。

### 2. 方法

大腸癌術後, 速やかに主病巣と周辺非癌部を

表1 症例概要

番号	年齢	性	部位	深達度	LN 転移	組織型
1	58	M	S	m	-	well.
2	52	M	C	sm	-	well.
3	67	M	R	sm	+	well.
4	70	M	R	pm	-	mod.
5	50	F	R	a1	-	pap.
6	46	F	R	a1	+	mod.
7	51	M	R	a2	+	well.
8	69	F	R	a2	+	mod.
9	70	M	R	a2	+	mod.
10	72	M	R	ai	+	mod.
11	48	F	S	ss	+	well.
12	52	F	S	s	+	well.
13	60	M	S	s	+	mod.
14	54	M	S	ss	-	well.
15	72	M	D	ss	+	well.
16	52	M	D	ss	-	pap.
17	51	M	T	s	-	pap.
18	68	M	A	s	-	pap.
19	63	M	A	s	+	mod.
20	61	M	A	s	+	well.

年齢: 歳, 性: M: 男性, F: 女性。  
R: 直腸, S: S状結腸, D: 下降結腸,  
T: 横行結腸, A: 上行結腸, C: 盲腸, LN: リンパ節。  
病理学的事項は大腸癌取り扱い規約による。  
well.: well differentiated adenocarcinoma,  
mod.: moderately differentiated adenocarcinoma,  
pap.: papillary adenocarcinoma

含め切り出し, 0.01M NaIO<sub>4</sub> 含有2%parafolmaldehyde (PLP) 液で固定を行った。固定後それぞれ10, 15, 20%の割合で sucrose を加えたリン酸緩衝液 (PBS) で順次組織の洗浄を行った。ついで OCT compound (Tissuetek 社製) で包埋しドライアイス・アセトン内で急速に凍結した後, -80℃で使用時まで保存した。同時に摘出標本の一部を20%ホルマリンで固定し, 通常の病理学的検索を実施すると共に, 免疫組織化学的検討を加えた。各症例について4μmの切片を作製し, 免疫組織化学的染色を行った。内因性ペルオキシダーゼの阻止には5mMの過ヨウ素酸水溶液 (Isobe 等の方法) を用い, 5%正常山羊血清添加 PBS で処理の後に, 各々の1次抗体をスライド・ガラスの切片上に滴下し, 4℃の氷室内で約12時間反応させた。各々の1次抗体に対応するペルオキシダーゼ標識2次抗体を, 室温で2時間反応させた。ペルオキシダーゼの発色には3-3' diaminobenzidine hydrochloride (DAB) 溶液に0.3%の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を加えた発色液を用いた。反応後には十分に PBS (pH 7.2) で洗浄を行った。発色後にメチルグリーンで核染後に透徹・封入し光顕標本を作製した。使用した抗体を表2に示した。

陽性細胞数の算定には接眼マイクロメータを使用し光学顕微鏡で各5視野について算定した。

また, 画像解析装置 Nacet Vision 1500 (コンピュータ ビルド社製) を用いて, CD4, CD8, CD54の組織内陽性細胞数と, 間質の面積を測定した。また, 主に CD54陽性細胞については凍結切片で上記の免疫染色後2%オスミウムで固定後, 型通り脱水し, エポキシ樹脂で包埋し超薄切片を作製し, 電子顕微鏡で観察を行った。

## 結 果

### 1. 検索症例の組織学的所見

検索した症例の大腸癌組織は早期癌, 進行癌共にすべて分化型腺癌の形態を示した。

早期癌3例は摘出標本3例ともに生検と同様高分化腺癌であり, 共に粘膜内もしくは僅かに粘膜下組織に腫瘍細胞がみられた。脈管内侵襲はなかった。早期癌においてもリンパ濾胞の形成は腫瘍巣周囲にも認められた。

表2 使用抗体

使用抗体	CD clone	Specificity	Source
モノクローナル抗体			
Leu4	CD3	T cell	Becton Dickinson
Leu3a	CD4	Th/Ti	Becton Dickinson
Leu2a	CD8	Ts/Tc	Becton Dickinson
DakoCD11a	CD11a	LFA-1 $\alpha$	Dakopatts
M1/70	CD11b	Mac-1	Dakopatts
DakoCD18	CD18	LFA-1 $\beta$	Dakopatts
B-1	CD20	B cell	Coulter Clone
CR2	CD21	C3dR	Becton Dickinson
H107	CD23	IgE FcR	Nichirei
OKT-10	CD38	Plasma cell, etc	Ortho
84H10	CD54	ICAM-1	Immunotech SA
Leu7	CD57	HNK1	Becton Dickinson
HLA-DR	(-)	MHC class-II	Dakopatts
LN-1	CDw75	B cell	Nichirei
LN-2	CD74	B cell	Nichirei
LN-3	(-)	MHC class-II	Nichirei
L-26	(-)	B cell	Dakopatts
EMA	(-)	Epithelial cell, etc	Dakopatts
ポリクローナル抗体			
S100 protein	(-)	Dendritic cell Langerhans cell(IDC)	Dakopatts
CEA	(-)		Dakopatts
-----			
2次抗体			
抗 mouse Po F(ab')		—	Amersham
抗 rabbit Po F(ab)		—	MBL
抗 rat Po IgG		—	Cappel

Po=horseradish peroxidase 標識

また、腫瘍病巣近接の粘膜・粘膜下層には中等度のリンパ球・形質細胞の浸潤がみられ、癌の間質にも様々の程度のリンパ球の浸潤が観察された。早期癌症例では腫瘍実質内に白血球の出現は目立たず、少数の組織球がみられた(図1)。

進行癌は癌細胞の分布が固有筋層までのもの1例、漿膜面まで達するもの11例であった。進行癌では周囲の粘膜には種々の程度のリンパ球、形質細胞、マクロファージの分布がみられ、リンパ球はとくに腫瘍・非腫瘍部境界に接した非腫瘍部粘膜にびまん性或いは集簇性にみられた。症例のほぼ85%で粘膜内或いは粘膜下層にリンパ濾胞・リンパ球集簇の形成があり、胚中心の出現をみるものが10例あった(図2)。また、粘膜表層部では形質細胞の目立つものもみられた。しかし、腫瘍の浸潤が強い先進部から深層にかけて、癌組織間質内のリンパ球、形質細胞は極端に減少もしくは消



図1 早期癌の組織像 (Case 2)

左側に乳頭状に増殖する癌組織があり、境界部(太矢印)にリンパ球の浸潤とリンパ濾胞が見られる(小矢印)。HE染色,  $\times 60$

失する傾向を示した。腫瘍組織が漿膜或いは漿膜の近傍に進展した症例では、漿膜側にリンパ濾胞の形成が目立つ傾向を示した。また、腫瘍細胞の



図2 癌病巣と非癌部の境界部  
強いリンパ球浸潤がみられ、リンパ濾胞には胚中心の  
形成も見られる(矢印)。HE染色, ×60

増生巣では早期癌の腫瘍実質内にリンパ球がみられたのに対して、むしろ、間質に白血球が目立つと共に腫瘍細胞自体の変性、壊死を示す傾向とがみられた。

## 2. 検索症例の免疫組織化学的所見

### 1) 早期癌

パラフィン切片での免疫染色では、粘膜筋板部をはさんで一次濾胞でL26陽性、LN2陽性のBリンパ球がみられ、これに混じて僅かにCD3およびUCHL1陽性Tリンパ球がみられる(図3)。リンパ球の濾胞様集簇巣でCD21、CD23陽性網状構築をみることがしばしばであった。

腫瘍部間質のリンパ球はCD3、UCHL1陽性T細胞、L26陽性Bリンパ球であり、おしなべてTリンパ球が多い傾向を示した。凍結切片でも、それらリンパ球はCD3、CD4、CD8、CD20がそれぞれ陽性反応で、症例数が3例であるがこのうちTリンパ球がかなり多く、CD4陽性リンパ球が優位といえた。

### 2) 進行癌

リンパ球は種々の程度にT・Bリンパ球の性状を示した。即ちパラフィン切片ではL26、LN1、LN2などのBリンパ球、UCHL1、CD3などのT

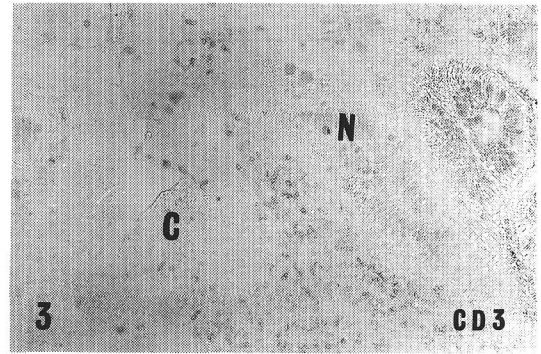


図3 早期癌 (Case 2)

CD3陽性T細胞が腫瘍境界部に集簇してみられる。  
HE染色, 間接法, PLP固定, メチルグリーン後染  
色, ×60, C: 癌部, N: 非癌部

リンパ球性格を各々表現した。凍結切片でもこれらT・Bリンパ球は各々CD3、CD4、CD5、CD8、CD20、CD38などが陽性であった、Tリンパ球ではCD4陽性リンパ球がCD8陽性リンパ球に比して多い傾向を示した(表3)。

腫瘍境界部の非腫瘍部粘膜では、リンパ球の浸潤の高度な部分ではパラフィン切片でCD3を表出するTリンパ球が多く(図4)、L26、LN2陽性、Bリンパ球、CD38陽性形質細胞などもより多い傾向を示した。また凍結切片の免疫染色でみると、この部ではCD4陽性リンパ球が多く、CD8陽性リンパ球のそれに比してほぼ1.5倍の数に達している(図5)。これらのいずれTリンパ球も腫瘍の進行部に行くにつれてその数が著しく減少し、かわって多核白血球やマクロファージが多い炎症性細胞の分布をみた。境界部の非腫瘍側ではリンパ濾胞の形成もみられ、L26、LN1、LN2などのBリンパ球性格が多くなる。少なからずCD3陽性リンパ球も存在し、これらの多くはCD4リンパ球であった。

腫瘍病巣実質内の間質細胞の多くはリンパ球性状の表現を示す反応に乏しいが時としてCD3陽性リンパ球も残存し、CD38陽性の形質細胞も散在したが多くは、lysozyme、Leu M1、Mac 387などを表現する顆粒球、マクロファージの割合が多くなる傾向を示した。

NK細胞の性格を表出するCD57、CD11b陽性

表 3 免疫染色の概要

番 号	CD3			CD4			CD8			CD38			CD57			CD54		
	腫	境	非	腫	境	非	腫	境	非	腫	境	非	腫	境	非	腫	境	非
1 早	+	++	+	++	+	+	±	+	±	+	++	+	-	ce	±	±	ce	±
2 期	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	++	±	±	±	+	++	++	
3 癌	±	++	++	+	++	++	-	±	±	+	++	++	±	+	±	+	+	++
4	++	++	++	+	±	++	±	±	++	±	+	++	±	±	±	+	++	++
5 進	+	++	+	-	ce	ce	-	±	±	-	±	+	-	-	-	ce	ce	++
6	±	++	+	±	ce	++	+	+	±	±	±	+	±	±	±	-	ce	++
7	+	++	+	++	++	++	+	+	ce	++	+	+	±	±	±	ce	+	++
8 行	+	++	+	±	+	+	+	+	ce	+	±	ce	+	±	ce	+	+	++
9	+	++	+	-	+	±	+	+	±	±	+	++	±	±	±	±	ce	+
10	±	ce	+	++	ce	±	±	ce	+	+	+	+	ce	±	±	-	ce	++
11 癌	+	++	+	±	+	++	±	+	±	±	±	+	±	ce	±	ce	+	+
12	±	++	+	±	++	++	-	+	±	±	±	+	±	±	±	ce	+	++
13	±	++	+	+	+	++	±	±	±	-	+	++	-	±	±	-	±	++
14	++	++	++	+	++	++	±	±	±	-	++	++	-	±	±	ce	++	++
15	±	++	++	±	+	+	±	+	±	±	-	+	±	±	±	ce	++	±
16	±	±	+	±	++	++	±	±	±	±	±	±	±	ce	±	ce	++	++
17	++	++	+	+	++	++	±	+	+	+	±	++	±	±	±	ce	+	+
18	ce	ce	ce	-	ce	±	±	ce	±	+	+	++	ce	±	±	±	+	++
19	±	++	++	ce	++	ce	±	+	±	-	±	+	±	±	±	ce	++	++
20	++	++	++	±	++	++	++	++	++	ce	ce	ce	-	±	±	±	+	±

腫：腫瘍部， 境：境界部， 非：周囲非腫瘍部

ce: could not evaluate

陽性細胞数 -：0/視野， ±：1-10/視野， +：11-49/視野， ++：50-/視野

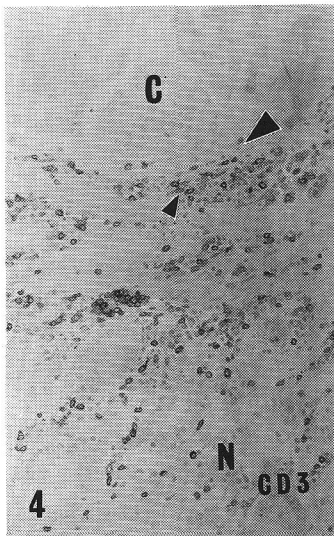


図 4 進行癌 (Case 20)

癌境界 (太矢印) に CD3陽性細胞 (矢印) が浸潤している。間接法, メチルグリーン後染色, ×100, C: 癌部, N: 非癌部

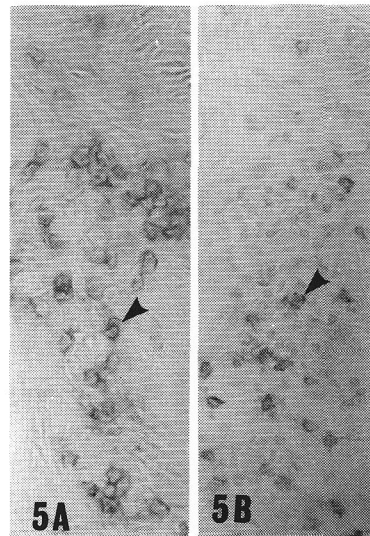


図 5 早期癌 (Case 1) の粘膜

CD4陽性 T 細胞 (8A) は, CD8陽性 T 細胞 (8E) に比べその陽性細胞数が多い傾向をみせる。間接法, PLP 固定, メチルグリーン後染色, ×400

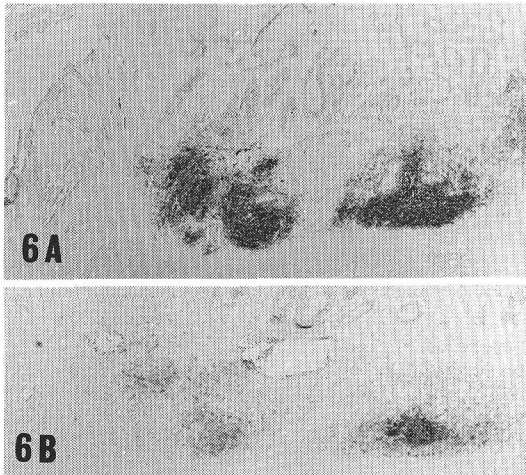


図6 進行癌でのリンパ濾胞 (Case 10)

染色した腫瘍境界のリンパ濾胞の中心部に CD21 (9A)・CD23 (9B) 陽性の網状構築がみられ、夫々濾胞性樹状細胞の存在を示している。間接法、PLP 固定、メチルグリーン後染色、 $\times 40$

リンパ球は腫瘍から離れた粘膜の間質には散在するが、境界部粘膜では少なくなり腫瘍病巣から深部では認めなかった。

### 3. 粘膜内の樹状細胞について

腫瘍・非腫瘍境界部から離れた部分、或いは近接した粘膜・粘膜下層或いは筋層ではリンパ濾胞の構築を示すリンパ球の集簇巣がみられた。

この部では、CD21, CD23を呈出する網状陽性反応がリンパ球間に認められた(図6)。これは濾胞性樹状細胞の存在を示唆した。T領域に存在する樹状細胞の性格を呈出する S100蛋白抗原は合指状樹状細胞 (IDC) もしくはランゲルハンス細胞 (LC) に陽性である。検索した大腸粘膜では樹状の突起を持つ細網細胞様細胞の核と胞体に S100蛋白が陽性で非腫瘍部と腫瘍境界部、さらに腫瘍病巣内に粗な分布を示し、腫瘍病巣内でも大腸の管腔側に多く深層部では少なくなる傾向を示した。

### 4. 腫瘍細胞と血管について

さらに HLA-DR を呈出する細胞群について検索した。HLA-DR 陽性細胞は非腫瘍部の粘膜間質、とりわけリンパ球集簇部或いはリンパ濾胞に見られた。また、とくに腫瘍境界先進部のリンパ球と血管内皮細胞の一部分、腫瘍病巣内の間質で

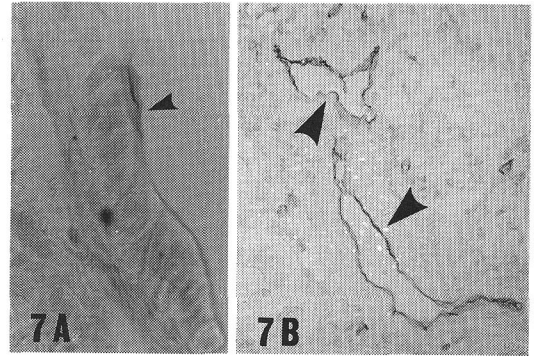


図7 進行癌粘膜の ICAM-1 (Case 20)

粘膜-粘膜下層のリンパ球細胞膜上に ICAM-1 陽性反応がみられる。また腫瘍細胞膜に陽性反応が認められる (10A) と共に小血管内皮に強陽性の反応が認められた (10B) (太矢印)。間接法、PLP 固定、メチルグリーン後染色、10A  $\times 400$ 、10B  $\times 40$

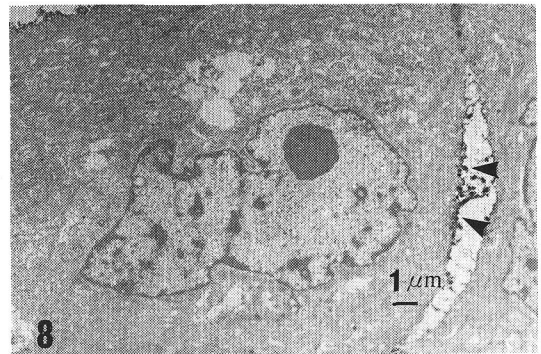


図8 腫瘍細胞の免疫電顕像 (Case 20)

腫瘍細胞膜に ICAM-1 の陽性反応が認められる (矢印)。 $\times 4,000$

は少数のリンパ球と、線維芽細胞もしくは樹状細胞に、また腫瘍細胞の一部 (進行癌の6例) に陽性であった。

細胞間接着因子 ICAM-1 (CD54) (図7) は、主に腫瘍とその近傍組織の血管内皮細胞に強い陽性反応を示すと共に、腺管上皮の基底側の扁平な細胞にも陽性を呈した。さらに CD54 の発現は進行癌の多くで腫瘍細胞の細胞膜にも認められた。

この呈出部位をさらに確かめるために免疫電顕でみると腫瘍細胞の管状構築の先端部の apical membrane に一致して見られ、細胞膜に CD54 が存在することが確認された(図8)。腫瘍細胞内の

諸小器官には ICAM-1陽性反応は認められなかった。

ICAM-1のリガンドである CD18/CD11a については非腫瘍部組織から境界部の腫瘍間質に分布するリンパ球が主に表出していた。しかし腫瘍巢内の深部の間質では陽性細胞は消失する傾向を示した。腫瘍細胞はおしなべて CEA, EMA が陽性であった。

以上の免疫組織学的検索から、腫瘍に対する大腸粘膜間質細胞は T リンパ球を介した抗腫瘍応答と共に、リンパ濾胞の形成による B リンパ球の分化・成熟を伴った応答も関与するものと考えられた。

### 考 案

癌の発生と進展に伴って生体は生体防御機構の一環としてリンパ網内系に属する間葉系細胞、血管系の反応を惹起する。即ち、癌を取り巻く間質の抗腫瘍応答、とりわけ免疫応答が様々の形で示される。近年免疫学の進展に伴い、リンパ球、マクロファージ、線維芽細胞、樹状細胞や上皮細胞などの免疫応答の機序が漸次報告されてきている<sup>9)</sup>。

生理的状態でも腸管粘膜の間質にはリンパ球、形質細胞、顆粒球、血管内皮細胞などが種々の刺激に応じて免疫応答を示し、恒常性を保つと共に消化吸收機能を保持している<sup>9)</sup>。とくに小腸ではパイエル板、リンパ濾胞の発達は著しく、流入する外来抗原の処理、自己化などの生理的対応をしているとみられる<sup>7)</sup>。IgA を主体とした免疫グロブリンの産生と粘膜上皮の免疫応答が局所のリンパ組織を介し或いは局所と中枢のリンパ装置との密な関連を有して行われると言われている<sup>8)</sup>。一方、大腸では概してリンパ濾胞の形成は生理学的状態では小腸に比してその発達が不良である。これは大腸と小腸との消化吸收機構の差に応じた生体の対応の違いの現れとも考えられる。クローン病や潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性疾患では、リンパ球、形質細胞が増加し時としてリンパ濾胞の形成、炎症性肉芽形成などを主体とした粘膜の免疫機構が著明となる。これらの疾患でのリンパ濾胞の形成には局所或いは全身の免疫複合体

の関与が考えられる。樹状細胞に依る抗原或いは免疫複合体の捕捉に伴ってリンパ濾胞の形成が、これと共に局所の免疫応答に呼応し、濾胞内の B リンパ球の分化・成熟を促すものと考えられている<sup>9)</sup>。とくにこの機構には T リンパ球、とりわけ CD4陽性 T リンパ球が重要な役割を示すことが明確にされてきている。しかし、大腸癌に出現するリンパ濾胞の生物学的意義についての研究は極めて少ない。in vitro の研究では T リンパ球の活性化、サイトカインの放出、これに应答する各種の受容体、リガンドなど新たな知見が相次いで報告されている<sup>10)~13)</sup>。また、リンパ球と上皮細胞との応答に細胞間接着因子との対応物質、内皮細胞とリンパ球の homing receptor などの免疫関与物質の重要性が提唱されてきている<sup>14)15)</sup>。また腫瘍の免疫応答についても、リンパ球と内皮細胞との応答の機構がこういった観点から検索されつつある<sup>16)17)</sup>が、組織内での検索は未だ多いとはいえない。今回の検討では、腫瘍の増殖先進部に対する T リンパ球による細胞性免疫反応が保持されているものと予想された。

腫瘍浸潤リンパ球の免疫学的応答の主要な引き金の一つとして T 細胞がその任をもつことが明らかにされている<sup>18)</sup>。今回の免疫組織化学的検討でも、大腸癌組織で非腫瘍部・腫瘍病巣部粘膜ではリンパ球の浸潤がすべての症例で見られ、とくに腫瘍部境界近傍での検索では種々の程度にリンパ球の出現をみた。非腫瘍部では CD20陽性 B リンパ球と共に、CD4陽性リンパ球が CD8陽性リンパ球のほぼ 1.5倍の数で分布していた。しかし、進行した腫瘍部の組織の間質ではリンパ球の数自体が極端に減少していた。早期癌でもみられたリンパ球の関与はみられず、腫瘍細胞への緊密な免疫応答の喪失、これを伴った細胞崩壊への多核白血球がとって変わって出現した。これは白血球の scavenger としての分布と考えられた。近傍粘膜でのリンパ球の浸潤の強い部分ではリンパ濾胞の形成もしばしばみられ、この部分では CD21, CD23陽性の濾胞樹状細胞の存在が確認された。腫瘍あるいは関連する抗原刺激に対してリンパ節でのリンパ濾胞と同様な免疫応答が粘膜でも行われ



ることが示唆される<sup>19)20)</sup>。リンパ濾胞内でも T リンパ球が混在しこの多くは CD4 陽性リンパ球であった。粘膜での CD4 陽性リンパ球増多およびリンパ濾胞と B リンパ球分化・成熟との密接な関連が窺われた。また、リンパ濾胞内では ICAM-1 は網状の濾胞樹状細胞表面に一致した陽性反応分布を示した。また、リンパ球の著しい浸潤を示す部位ではかなりの CD38 陽性形質細胞がみられ B リンパ球の分化と成熟がリンパ濾胞と近傍の局所でもなされていると考えられた。腫瘍境界部リンパ球は集積性或いは不規則に浸潤し、時として腫瘍細胞の一部と近接或いは、接着する態度を示す。この部には血管が多くこれらの内皮細胞には ICAM-1 が表出され、且つリンパ球の表面には LFA-1 が表出される<sup>21)~23)</sup>。このことはこの部でのリンパ球浸潤に、血管の接着因子の重要な関与を示している。さらに非腫瘍部に浸潤する多くのリンパ球は B リンパ球のほか CD4 陽性で且つ ICAM-1 陽性のものがみられる。このことは、局所での活性化 T リンパ球が抗原提示細胞あるいは腫瘍細胞と密接な接着を示す可能性が考えられた。同様の見解を示す報告も認められる<sup>24)25)</sup>。

ICAM-1 は様々の多くの種類の細胞に表出されることが知られている<sup>9)26)~29)</sup>。ICAM-1 は細胞間の接着に重要な役割を持つと共に、細胞-細胞間の情報の伝達に寄与している<sup>30)</sup>。ICAM-1 の血管内皮細胞におけるその表出はその他の間質細胞におけるそれと比べて強くみられた。また腸粘膜に出現するリンパ濾胞はリンパ節のそれとほぼ同様の形態と機能を有しており、胚中心では樹状細胞に ICAM-1 が特異的に表出されていることが明らかにされている<sup>31)</sup>。この場での免疫応答にリンパ濾胞も深く関与していることが示唆される。

HLA-DR は組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス II 分子を表現し T リンパ球受容体と共に抗原提示に関与している<sup>32)</sup>。本研究において HLA-DR 陽性の間質細胞は、主としてリンパ濾胞・リンパ球集簇を中心とした ICAM-1 陽性を発現しているのみならず、大腸癌周囲の粘膜の炎症性円形細胞と共に癌細胞にもみられた。大腸癌では癌細胞での ICAM-1 の発現は癌自体のリンパ球との密な

接着による変性・崩壊に関係があるものと予想された。

## 結 語

大腸癌 20 例の手術標本のパラフィン切片、凍結切片で、組織学的、免疫組織学的検索を行った結果、以下のごとき所見が得られた。

1. 検索した大腸癌は、全て分化型腺癌の組織学的診断を得たもので、そのうち 3 例は早期癌、他は進行癌であり、男性 15 例、女性 5 例であった。

2. 早期癌の腫瘍病巣間質ではリンパ球がみられ、CD3 陽性 T リンパ球が L26 陽性 B リンパ球より多く分布していた。周辺粘膜では、リンパ球浸潤と共にリンパ濾胞の形成が認められた。

3. 進行癌では腫瘍病巣間質ではリンパ球が消失するに従い、顆粒球、組織球が増加する傾向を示した。腫瘍浸潤部の周囲組織には高度なリンパ球の集積がみられ、この多くは CD4 陽性リンパ球であった。また、この部近傍にリンパ濾胞の形成をみる事が多く、これらは免疫組織学的にリンパ節リンパ濾胞のそれと同様の性格を示した。

4. 腫瘍に近接する部位に集積するリンパ球は、CD11a 陽性、時として ICAM-1 陽性、HLA-DR 陽性であった。腫瘍細胞、血管内皮共に ICAM-1 陽性のものがみられ、リンパ球と腫瘍細胞との緊密な免疫応答も存在する可能性を示唆した。

5. 以上の結果から、大腸癌組織において腫瘍の進展に抗するリンパ球、組織球、顆粒球などのリンパ網内系細胞の関与がみられた。即ち、これらには細胞間の直接的な免疫応答と樹状細胞を含むリンパ濾胞を介した液性免疫応答が腫瘍の進展、消退に種々の形で関わっていることが考えられた。

稿を終えるにあたり、本研究の遂行に際して御指導・御校閲をいただきました東京女子医科大学消化器病センター内科小幡 裕教授、並びに第二病理学教室 笠島 武教授、標本の作成等に御協力いただいた両教室の諸先生方並びに技師各位に深謝致します。また症例を提供して頂いた東京女子医科大学消化器病センター外科・中山記念胃腸科病院の諸先生方にも深く感謝致します。



本研究の要旨は第31回日本網内系学会総会(1991年,札幌),東京女子医科大学第11回学内免疫談話会(1991年)で発表した。

#### 文 献

- 1) 厚生統計協会編: 国民衛生の動向, 厚生 の指標 38: 52-53, 1991
- 2) 中路重夫, 太田昌徳, 岩根 覚: 大腸癌の疫学, 消化器病セミナー 46: 1-12, 1992
- 3) 佐藤俊浩, 山川光徳, 今井 大ほか: 食道癌間質細胞の細胞学的, 電顕的, 免疫組織化学的検討, 日網会誌 28: 1-14, 1988
- 4) Kasajima T, Yamakawa M, Imai Y: Immunohistochemical study of intrathyroidal lymph follicles. Clin Immunol Immunopathol 43: 117-128, 1987
- 5) Tew JG, Kosco MH, Burton GF et al: Follicular dendritic cells as accessory cells. Immunol Rev 117: 185-211, 1990
- 6) Brandtzag P, Halstensen TS, Kitt K et al: Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. Gastroentology 97: 1562-1584, 1989
- 7) Spencer J, Finn T, Issacson PG: Human Peyer's patches: An immunohistochemical study. Gut 27: 405-410, 1986
- 8) 名倉 宏, 鷺見幸子: 局所免疫機構の役割, 最新医学 41: 2760-2766, 1986
- 9) Hirata I, Berrebi G, Austin LL et al: Immunohistological characterization of intraepithelial and lamina propria lymphocytes in control ileum and colon and in inflammatory bowel disease. Digest Dis Sci 31: 593-603, 1986
- 10) Boyde AW, Waeryk SO, Burns GF et al: Intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1) has a central role in cell-cell contact mediated immune mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 85: 3095-3099, 1988
- 11) Paliard X, Malefijt R, Yssel H et al: Simultaneous production of IL2, IL4 and INF by activated human CD4 and CD6 T cell clone. J Immunol 141: 845-855, 1988
- 12) Dougherty GJ, Murdoch F, Hogg N: The function of human intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in the generation of an immune response. Eur J Immunol 18: 30-35, 1988
- 13) 浜岡利之: 癌の免疫を支配する宿主因子, 「概説癌と免疫」, pp 11-19, メジカルビュー社, 東京(1987)
- 14) 稲葉カヨ: T細胞と抗原提示細胞との相互作用に及ぼす接着因子の影響, 臨床免疫 23: 807-819, 1991
- 15) 遠藤典子, 宮坂昌之: リンパ球と内皮細胞の相互作用, 病理と臨床 8: 279-284, 1990
- 16) 高橋和久: 接着分子最新の進展, Med Immunol 20: 573-583, 1990
- 17) Ambe K: S-100 protein-positive dendritic cells in colorectal carcinoma. Cancer 63: 496-503, 1990
- 18) 藤原大美: 癌に対する宿主免疫機構, 臨床病理 82: 35-41, 1989
- 19) 今井 大: 消化器と網内系, 消化器と免疫 17: 1-17, 1986
- 20) Mikata A, Suzuki H, Ohkawa H: Immunohistochemical studies on B cell lymphomas with special reference to T cell infiltration and its significance as a prognostic factor. Acta Pathol Jpn 38: 47-58, 1988
- 21) 大谷明夫: 血管内皮の免疫機能, 日網会誌 4: 3-11, 1991
- 22) Waweyk SO, Novotny JR, Wisks IP et al: The role of the LFA-1/ICAM-1 interaction in human leukocyte homing and adhesion. Immunol Rev 108: 135-161, 1989
- 23) 宮坂昌之, 遠藤典子, 玉谷卓也: 免疫系とインテグリンファミリー, 代謝 27: 85-93, 1990
- 24) van Sevenster GA, Newman W, Shimizu Y et al: Analysis of T cell stimulation by superantigen plus major histocompatibility complex class II molecules or by CD3 monoclonal antibody. J Exp Med 174: 901-913, 1991
- 25) 玉谷卓也, 宮坂昌之: ICAM-1分子と炎症, Med Immunol 26: 585-591, 1990
- 26) Koopman G, Parmentier HK, Schuurman HJ et al: Adhesion of human B cells to follicular dendritic cells involves both the lymphocyte function-associated antigen 1/intercellular adhesion molecule 1 and very late antigen 4/vascular cell adhesion molecule 1 pathways. J Exp Med 173: 1297-1304, 1991
- 27) Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. Nature 346: 425-434, 1990
- 28) Rothelin R, Dustin ML, Marlin SD et al: A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. J Immunol 137: 1270-1274, 1986
- 29) Vogetseder W, Feichinster H, Schulz TF et al: Expression of 7F7 antigen, a human adhesion molecule identical to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in human carcinoma and their stromal fibroblasts. Int J Cancer 43: 768-773, 1989
- 30) Webb SAD, Mostowski HS, Gerrard TL et al: Cytokine-induced enhancement of ICAM-1 expression results in increased vulnerability of tumour cells to monocyte mediated lysis. J Immunol 164: 3684-3686, 1991
- 31) Kasajima T, Masuda A, Ando A et al: An immunohistochemical study on the phenotypic immunostaining pattern of follicular dendritic cells in reactive and pathological lymphoid tissues. In Proceeding of 1st International Symposium of Dendritic Cells in Lymphoid Tissue. (Imai Y, Tew JG, Hoefsmit ECM eds) pp 91-98, Excerpta Medica, Amsterdam (1991)
- 32) 藤原大美 編: T細胞の免疫, pp 46-81, 中外医学社, 東京(1990)