



Title	IL-2活性化リンパ球を用いた悪性腫瘍の受動免疫療法
Author(s)	木本, 安彦
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35783">https://hdl.handle.net/11094/35783</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	木	本	安	彦
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7944	号	
学位授与の日付	昭和	63年	1月	6日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	IL-2活性化リンパ球を用いた悪性腫瘍の受動免疫療法			
論文審査委員	(主査) 教授	田口	鐵男	
	(副査) 教授	岸本	進	教授 濱岡 利之

### 論文内容の要旨

#### [目的]

Human recombinant interleukin 2 (IL-2) を用いて末梢血リンパ球 (PBL) を培養し、強い細胞障害性を有する、lymphokine (IL-2) activated killer cells (LAK細胞) の誘導を試みた。このLAK細胞を悪性腫瘍患者に投与して、受動免疫療法の臨床効果及び安全性について検討した。

#### [方法]

1. LAK細胞の培養誘導：患者もしくは患者と同一血液型健常人の血液3000～4000mlより leukapheresis によって PBL を採取し、さらに Ficoll-Paque を用いた比重遠沈法にて PBL を分離した。LAK 細胞誘導のための培養液は、10～15%の同一血液型ヒト血漿、3 U/ml IL-2 (武田薬品工業、TGP-3), 5 U/ml ヘパリンを含む RPMI 1640 とし、 $2 \times 10^6$  個/ml の PBL 濃度となるよう調整した。1回に  $1 \sim 5 \times 10^9$  個の PBL を培養するため、培養器は cell factory (10chambers, Nunc) を用い、37°C, 5% CO<sub>2</sub> 静置培養とした。なお健常人 PBL は 1 名 200ml より採取し、10～20名のものを混合して培養した。培養液は週 2 回追加 (1000ml) し、培養期間は基礎的な実験結果から 1～2 週間とした。

2. 臨床投与：誘導された LAK 細胞を PBS (-) で 3 回洗浄し、静注の場合には 2000 U IL-2 を含む 100ml 生理食塩水に浮遊し、輸血用点滴セットを用いて約 5～10 分で点滴静注した。IL-2 は LAK 細胞投与当日 2000 U、翌日に 1000 U とした。また投与は 1～3 回/週、1 回に  $1 \sim 10 \times 10^9$  個とした。

3. LAK 細胞の細胞障害性：患者に投与する直前の LAK 細胞の腫瘍細胞に対する細胞障害性を in vitro で測定した。標的細胞はヒト大腸癌細胞株 SW1116 で、effector to target ratio (E : T) は臨床応用を考慮して 1 : 1, 3 : 1, 10 : 1 とした。また実験系では従来の 10% FCS を含む RPMI

1640を培地とした方法の他に、いわゆるblocking factorを含むヒト血漿を加えた系でも同時に細胞障害性を測定した。すなわちLAK細胞とSW1116を同時に96穴microtest plateで48時間培養した後、LAK細胞を洗浄除去して残存するSW1116の数をneutral red色素取込法にて測定した。

#### [結 果]

1. LAK細胞の細胞障害性：患者に投与する直前のLAK活性は、患者自身のautologous LAK cellを用いた場合は平均90%以上で、特にE:T=1:1でも強い細胞障害性を示した。健常人のallogeneic LAK cellを用いた場合には、E:T=1:1では平均60~70%，E:T=3:1, 10:1では平均90%以上であった。この傾向は患者の血漿を20%加えた実験系でも同じであった。さらに治療時のIL-2併用を考慮して、実験系に0.5U/mlのIL-2を加えた場合、LAK活性はさらに上昇することが確認された。

2. 臨床治験における副作用と安全性：LAK細胞はできる限り拡散を防ぐ意味で、静注・動注とも5~10分で行ったが、これに伴う心肺機能の異常は全く認められなかった。併用したIL-2により熱発が見られたが、インドメサシン坐薬の投与により予防可能であった。他人のLAK細胞を繰り返し頻回投与することによる急性、遅延性のアレルギー反応も全く経験されなかった。胸膜腔内投与も全く問題なかった。IL-2は大量投与により毛細管の透過性に変化をきたし、著明な体液貯留の原因となるが、当治験に使用したIL-2量では問題なかった。したがってLAK細胞とIL-2を用いた受動免疫療法は安全に行い得ると考えられた。

3. 臨床効果：大腸癌胸膜転移による癌性胸水に対し、胸水中のリンパ球より誘導されたLAK細胞をIL-2とともに胸膜腔内に投与したところ、癌細胞の消失、胸水の消失が見られ、癌性胸水の再発はなかった。乳癌の肺転移巣は、週2~3回の治療中の径9mmのものが完全に消失し、他の2転移巣も縮小効果がみられた。しかし週1回の外来投与としたところ、病巣の増大をみたため、化学療法と併用して再び病巣の縮小消失をみ、現在治療継続中である。上咽頭癌の症例では径3cmの肺転移巣の消失、エコー下診断での肝転移巣の消失、腹壁転移巣の縮小が得られた。しかし共存する他の肺転移巣に顕著な変化は見られなかった。急速な発育を示した横紋筋肉腫の肺転移巣は、本治療により発育増殖の停止がみられた。大腸癌肝転移巣に対する選択的肝動注は外来にて週1回行われているが、病勢の進行は緩徐であり、治療進行中である。

#### [総 括]

悪性腫瘍の受動免疫療法に非特異的細胞障害性をもつLAK細胞を用いることは、臨床的に有効例が得られたことから、有意義であると考えられた。LAK活性を維持するためにはIL-2の存在が必要であるが、この治療上、重篤な副作用の発現しない程度のIL-2を併用するためには1~2週間培養誘導された細胞障害性の高いLAK細胞を使うべきである。効果発現には十分な量のLAK細胞を必要とし、患者自身のみならず健常人LAK細胞も安全に使用可能である。標的臓器としては肺・肝あるいは体腔内が妥当と考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

患者および健常人末梢血リンパ球からinterleukin 2を用いてLAK細胞を誘導し、

①細胞障害性の高いLAK細胞を得るには、10～14日の培養期間が必要なこと。

②IL-2の併用は、1000～2000UでよくIL-2大量投与による重篤な副作用は避け得ること。

③ $10^{10}$ 個以上のLAK細胞の人体投与は安全であり、有効症例が得られたこと。

④他人のLAK細胞によっても同様の結果が得られることが示された。副作用がほとんどなく、有効性の期待される受動免疫療法の改善に関する新しい知見が得られたことで、有意義な研究であると判断される。