

Title	膀胱腫瘍の宿主機構に関する研究 膀胱腫瘍組織浸潤 リンパ球の免疫能に関する研究
Author(s)	辻橋, 宏典
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36634">https://hdl.handle.net/11094/36634</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	つじ	はし	ひろ	のり
	辻	橋	宏	典
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8275	号	
学位授与の日付	昭和63年6月9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	膀胱腫瘍の宿主機構に関する研究			
	膀胱腫瘍組織浸潤リンパ球の免疫能に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	園田	孝夫	
	(副査)			
	教授	森	武貞	教授 濱岡 利之

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

近年細胞工学の進歩は著しく種々の方法にて、腫瘍に対する宿主の抗腫瘍免疫を担う担当細胞についての検討が施行されている。膀胱腫瘍においても同様であるが、その多くは全身の免疫反応として報告されてきた。しかし癌細胞に対する宿主の免疫反応があるとすれば、それは最も直接的には担癌局所において誘起されると思われる。一方近年BCGなどのBRM膀胱内注入療法がさかんに臨床において施行されているが、これらの局所免疫療法においても担癌局所の免疫能がなんらかの抗腫瘍能を発揮していると思われる。そこでこれらの局所免疫能として膀胱腫瘍組織浸潤リンパ球(以下TIL)に注目し、いくつかの検討を行った。

#### 〔方法〕

##### 1. 免疫組織学的検討

標本はすべて新鮮組織を用い、PLP固定後順次ショ糖にて洗浄し5 $\mu$ mの凍結切片を作成した。染色は1次抗体に抗ヒトリンパ球マウスモノクローナル抗体を使用したABC法にて行った。

##### 2. 細胞障害性試験

TILの分離は酵素処理後、Ficoll-Hypaqueの不連続比重遠心分離法にて行った。細胞障害性試験は $^{51}$ Crを用い、K562細胞(NK活性)および膀胱腫瘍株HT1197、新鮮膀胱腫瘍(LAK活性)を標的細胞とした。またPBL、TILを刺激細胞とした。BRMとしてはIL2(武田)を用いNK活性はE/T比20:1、LAK活性は40:1とした。

##### 3. 経内視鏡的BRM注入

膀胱腫瘍に対し I L 2 100U または OK432 (ピシバニール) 5 KE を局所注入し、前後の P B L, T I L のリンパ球サブセットおよび NK 活性を測定した。

〔成績〕

1. 膀胱腫瘍において T I L の多い群は、少ない群に比べ高い生存率を示した。
2. 免疫組織学的に検討すると、良性疾患に比べ膀胱腫瘍では B 細胞より T 細胞が多かった。T 細胞は腫瘍のまわりをとりかこむように存在し、表在性腫瘍程多くみられた。
3. T I L と P B L の NK 細胞数はほぼ等しいが、T I L の NK 活性は *in situ* の状態では抑制されていた。しかし I L 2 にて刺激することにより、P B L に比べ約 4 倍の NK 活性誘導能を認めた。
4. T I L の L A K 活性は I L 2 で刺激することにより、P B L とほぼ等しい L A K 活性が得られた。なおこの活性は *autologous tumor* において高くみられた。
5. *in vivo* で経内視鏡的に B R M を注入すると、T I L において T, N K 細胞数の増加、NK 活性の上昇が認められた。

〔総括〕

膀胱腫瘍における局所免疫監視機構を評価する目的で、組織浸潤リンパ球の形態学および機能活性を検討した。組織浸潤リンパ球の染色は免疫組織学的手技にて行った。また組織からの浸潤リンパ球の採取は酵素処理にて行った。そのサブセットは B 細胞よりも T 細胞が多かった。組織浸潤リンパ球の N K 活性は抹消血リンパ球より低いが、L A K 活性はほぼ同等であった。これらの組織浸潤リンパ球の細胞障害能は、*in vitro* で免疫賦活剤と培養することにより著しく上昇した。さらに経内視鏡的に免疫賦活剤を腫瘍内に局所注入したところ、組織浸潤リンパ球の N K, T 細胞の増加および N K 活性の増強を認めた。これらにより組織浸潤リンパ球は局所免疫監視機構としての役割を担っていると思われた。今後は宿主に対する免疫能を全身の免疫反応と併せて、局所免疫能の面からも評価すべきと考えられた。

### 論文の審査結果の要旨

膀胱腫瘍における組織浸潤リンパ球 (T I L) の役割について検討した。

すなわち、T I L を免疫組織学的に観察すると、そのサブセットは B 細胞よりも T 細胞の方が多くなることが明らかになった。次いで、P B L および T I L を分離し、細胞障害性試験を行ったところ、N K 活性は T I L の方が P B L より低いが、L A K 活性はほぼ同等であることが判明した。また、T I L の細胞障害能は、*in vitro* で免疫賦活剤と培養することにより著明な上昇を示し、さらに *in vivo* で経内視鏡的に免疫賦活剤を腫瘍内に注入すると、T I L の N K 細胞数の増加および N K 活性の上昇が認められた。

以上の結果は、T I L が局所免疫監視機構としての役割を担っていることを示すもので、学位論文に値する。