The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Principal lymphocyte subpopulation in local host response to human oesophageal cancer
Author(s)	田原, 秀晃
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37578
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【117】

氏名・（本籍）	田原秀晃（たはらひであき）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9432 号
学位授与の日付	平成 2 年 12 月 19 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	Principal lymphocyte subpopulation in local host response to human oesophageal cancer （ヒト食道癌における腫瘍浸潤リンパ球の亜群構成とその意義）
論文審査委員	（主査）教授 森 武貞 （副査）教授 園田 孝夫　教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

【目　的】

食道癌において，組織学的に腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）の多い症例の予後が良いことから，ＴＩＬは宿主の抗腫瘍免疫反応であると考えられてきた。また，最近，ＴＩＬを用いた養子免疫療法が，ＬＡＫ療法よりも癌特異的で有効な治療法として期待されている。しかし，どの表面形質を示す亜群がこの反応の主役を成しているのかは不明である。そこで我々は，ヒト食道癌のＴＩＬの亜群構成をflow-cytometry(FACScan)により定量的に解析し，強い宿主反応を示す症例中で増加しているＴＩＬ亜群を決定することにより，この問題に検討を加えた。また同時に，この局所宿主反応と患者の全身的免疫状態との関係を調べるために，同一患者の末梢血リンパ球（ＰＢＬ）の亜群構成についても検討を加えた。

【方　法】

術前無治療食道癌19切除例を対象とした。各症例の局所宿主反応の程度は切除標本の組織学的なリンパ球浸潤程度により，±から+++までの4段階に分け，++および+++と判定された宿主反応の強い8例をGood Responder(GR)，±および+とされた宿主反応の弱い11例をPoor Responder(PR)として，両群のＴＩＬ亜群構成を比較した。ＴＩＬは，手術時の新鮮標本を細切し，collagenase 処理（typeⅣ，200 units/ml，37℃，2hr.）した後，比重遠沈法（Ficoll-Hypaque液，400 xg，30分）にて単核球分画を採取した。この細胞浮遊液をfluoresceinあるいはphycoerythrinにて蛍光標識したLeu series monoclonal抗体にて二重染色した後，FACScanのforward light scatterとside light scatter上の特徴によりリンパ球分画を選別し，その細胞中の比率として亜群構成を解析した。なお，リンパ球分画内細胞のpositive controlとしてCD45＋細胞

の比率を用いた。同症例のPBLの数および亜群構成は，standard Ficoll-Hypaque法により得たPBLについて，TILと同様な方法にて測定した。臨床病理学的因子の評価はTNM分類を用いた。

【成　績】

2群間の性，年齢，臨床的進行度などの背景因子に差はなかった。組織学的判定と組織湿重量当りのリンパ球数との比較では，GRでは（3.39±1.36）×10^6 cells/gとPR（8.25±6.76）×10^5）に比べ有意にリンパ球密度が高く（P<0.005），組織学的判定との相関が確認された。TILの単色解析では，GR中のCD3+（pan T cell）がPRにくらべ有意に増加していたが（65.9％対55.0％：P<0.05），CD16+およびLeu 7+のnatural killer（NK）の比に差が見られず，その比率も低かった（14.8％ および6.0％）。さらにT cell亜群の検討では，CD4+に関しては両群間に有意の差を認めなかったが，CD8+ではGRがPRに比べ有意に多かった（39.3±11.8％対25.8±8.1％：P<0.01）。全体として変化の見られなかったCD4+は，2色解析でLeu 8の同時発現性により分別して比較しても変化が見られなかった。しかし，CD8+のほとんどはCD8+CD11b-で，GR中のCD8+CD11b-の値はPRに比べ有意に増加（37.6±8.6％対25.3±8.5％：P<0.025）していた。最も細胞傷害活性が強いNKの表面形質とされるCD16+Leu7-についても検討したが,有意の変化は捉えられなかった。CD4+/CD8+比でみると，PRではCD4+優位であるのにくらべ（1.33±0.51），GRではCD 8+が優位であり（0.81±0.57），GRのCD4+/CD8+比はPRのそれに比べて有意に低かった（P<0.025）。CD4+Leu8-/CD8+CD11b-比でも，GRでは0.82±0.40と，PRに比べ（1.61±0.46）逆転し，かつ有意に低い値をとった。PBL数および亜群構成にはほとんど差がなく，GRでのCD4+Leu8-のみが有意に高かった。

【総　括】

ヒト食道癌19例の手術標本から単核球を採取し，TILの亜群構成をFACScanにて定量的に解析して，以下の結果を得た。

1）ヒト食道癌腫瘍局所の宿主反応において，増加しているのはNKではなくTcellであった。このTcell亜群中で増加しているのはCD8+で，そのほとんどがCD8+CD11b-であった。したがって，食道癌においてTIL作用の主役をなすTcell亜群は，CD8+CD11b-であると考えられた。

2）局所宿主反応と患者の全身的免疫状態との間には，明らかな関係は見いだせなかった。

論文審査の結果の要旨

本研究は，ヒト食道癌の腫瘍浸潤リンパ球（TIL）および同患者の末梢血リンパ球（PBL）の亜群構成をflow-cytometryにより定量的に解析し，この局所宿主反応中で主役をなす亜群を決定するとともに，患者の全身的免疫状態との関係を検討したものである。その結果，局所宿主反応の強い症例のTIL中で増加しているのはNKではなくCD8+CD11b-を主体としたTcellで，ヒト食道癌においてTIL作用の主役をなすTcell亜群はCD8+CD11b-であると考えられた。またPBLの検討より，局所宿主反応と患者の全身的免疫状態との間には明らかな関係は見いだせなかった。

これらの所見は，ヒト食道癌における局所免疫反応の重要な一面を明らかにしたもので，学位に値するものと思われる。