The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	AUGMENTATION OF ANTITUMOR IMMUNlTY IN REGIONAL LYMPH NODES BY LOCAL IMMUNOTHERAPY
Author(s)	先田, 功
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38748
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

【 67 】

氏　　名	先（さき）　田（た）　功（いさお）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　1 0 9 5 4　号
学位授与年月日	平成 5 年 10 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	AUGMENTATION OF ANTITUMOR IMMUNITY IN REGIONAL LYMPH NODES BY LOCAL IMMUNOTHERAPY （局所免疫療法による領域リンパ節の抗腫瘍免疫能賦活について）
論文審査委員	（主査） 教授 森　武貞 （副査） 教授 松田　暉　教授 北村　幸彦

論文内容の要旨

【目　的】

癌における領域リンパ節は抗腫瘍免疫に重要な役割を果たすことが多くの動物実験で証明されているが，担癌患者においては一般に領域リンパ節の抗腫瘍活性は低下している。癌の免疫療法において，領域リンパ節の抗腫瘍免疫能を賦活することは，癌の進展阻止に重要であると思われるが，免疫療法が領域リンパ節へ及ぼす効果を調べた研究は少ない。本研究は，大腸癌患者を対象として局所免疫療法が領域リンパ節に及ぼす影響を解析することを目的とした。

【方法と結果】

免疫賦活剤 OK-432（5KE）を 1 mlの aprotinin に溶解し，human fibrinogen（80mg）と混合して（OK/fbg），腫瘍内に注入すると局所に遅延型アレルギー反応が誘発され、強い抗腫瘍効果が得られる（Cancer, 69 : 1992)。進行大腸癌患者20例に対して，手術約 1 週間前に OK/fbg を原発巣に注入し，手術時にその領域リンパ節を採取して，形態的及び機能的解析を行った。対照として，術前なんら処置をしていない進行大腸癌患者20例に対しても同様の検討を行った。但し両患者群間で年齢，性別，病変部位，進行度に差は認めなかった。

OK/fbg 術前局注症例の領域リンパ節は肉眼的に充血しており，顕微鏡的には sinus への出血と histiocytosis が特徴的であり，移転腫瘍細胞の壊死像が観察された。これらの変化を定量化するために computer-aided morphometry を用いて領域リンパ節の断面積および内部構造(sinus, paracortex, follicle)の面積を実測した。その結果，局注群でリンパ節断面及び sinus の面積が有意に上昇していた。

そこで領域リンパ節から mononuclear cell を分離してマクロファージ分画とその表面抗原を flow cytometry で測定したところ，非局注群ではほとんど認められなかったマクロファージが局注群では増加しており，しかもそのマクロファージは HLA-DR, ICAM-1 が陽性で活性化していることがわかった。

次に局注群，非局注群の領域リンパ節よりリンパ球を分離し，mitogen のひとつである phytohemagglutinin（PHA）に対する幼若化反応，細胞表面抗原及び細胞傷害活性の測定を行った。局注群の領域リンパ節リンパ球は非局注群に比し，PHA 幼若化反応の亢進，CD3，CD4分画の上昇が認められた。さらに two color flow cytometric

analysis を行なったところ，この増加した T cell における HLA-DR，CD25の割合が上昇しており活性化 T cell が増加していることが示された。また，リンパ球の細胞傷害活性を Daudi 細胞，K562細胞を target として carboxyfluorescein fluorochromasia assay にて測定したところ，局注群が有意に高い値を示した。

これらリンパ節リンパ球の機能的解析を非領域リンパ節においても同様に行ったところ，局注群領域リンパ節における T cell に活性化が最も顕著であったが，非領域リンパ節においても局注群で非局注群に比べて有意に高い値がえられ，局所免疫療法の影響が非領域リンパ節にも及んでいることが明らかになった。

【総　括】

OK-432と fibrinogen の混合投与による局所免疫療法によって，大腸癌の領域リンパ節に活性化マクロファージが動員され，CD4 T cell を中心とした細胞性免疫が賦活化され，最終的にリンパ節におけるリンパ球の細胞傷害活性が上昇することが示された。

さらにこの効果は単に領域リンパ節にとどまることなく，非領域リンパ節にも及んでいることが示され，術前の局所免疫療法が腫瘍退縮に寄与するのみならず全身的な抗腫瘍免疫能の賦活にも関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，免疫賦活剤 OK-432と fibrinogen の混合液を用いて局所免疫療法を施行した大腸癌患者において，その領域リンパ節への影響を調べるために，局所免疫療法施行後の患者の領域リンパ節を形態的及び機能的に解析したものである。本療法により領域リンパ節は発赤をともなって腫脹しており，sinus histiocytosis が特徴的であり，転移腫瘍細胞の壊死像が観察された。また局注症例のリンパ節内には，活性化マクロファージおよび活性化 T cell の比率が上昇していた。さらにこの活性化 T cell は mitogen に対する反応性が高く，癌細胞に対す傷害活性は著しく上昇していた。これらの知見は，OK-432と fibrinogen の混合液を用いた局所免疫療法の効果が局所に留まらず，領域リンパ節の抗腫瘍能を強く賦活するものであることを示しており，その臨床的意義は大きく，学位に値する業績と考える。