

# 消化器癌患者におけるT細胞サブセットとサプレッサー機能について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8818">http://hdl.handle.net/2297/8818</a>

## 消化器癌患者におけるT細胞サブセットと サプレッサー機能について

金沢大学医学部病理学第2講座 (主任: 太田五六教授)

今井 武 司

(昭和55年1月8日受付)

近年、人癌の病態や、進展度の把握、治療方針および予後の推測という面から、担癌生体の細胞性免疫能に関して種々検討されている<sup>1)2)</sup>。就中、免疫統禦細胞として中心的な役割をはたしているT細胞に関する研究が急速にすすみ、マウスのみならずヒトにおいてもT細胞サブセットの量的検討に加え、機能面、すなわちサプレッサー能あるいはヘルパー能との関連もあわせおこなわれるようになった<sup>3)4)</sup>。

しかし、このようなT細胞サブセットを中心とする免疫学的検索は、人癌においては末梢血を用いた全身的研究が緒についたばかりである。さらに腫瘍免疫の維持に対して重要な役割をになうと考えられる局所、すなわち腫瘍所属リンパ節の免疫能をT細胞サブセットの見地から検討した事はほとんどない。

そこで、筆者は胃および大腸癌患者の全身のおよび局所的T細胞免疫能を知る目的で末梢血および所属リンパ節のT・B細胞population, T細胞サブセットとしてIgGFcリセプターをもつIgGFcR<sup>+</sup>T細胞(T<sub>γ</sub>)とIgMFcリセプターをもつIgMFcR<sup>+</sup>T細胞(T<sub>μ</sub>)のT細胞中に占める割合を測定し、それらと臨床病期、癌進展度あるいは転移との関連を検討した。さらに機能面よりConAにより誘導されるサプレッサー細胞活性の検討もあわせおこなったので報告する。

### 対象および方法

#### I 対象

成人の胃癌患者51例、大腸癌患者77例を対象とした。いずれも未治療な患者である。大腸癌患者24例については追跡検討も行った。対照として健常人50

例、胃潰瘍患者10例および胆石症患者11例を用いた。

#### II 方法

##### 1) リンパ球の分離

リンパ球分離はBöyenの比重遠心法<sup>5)</sup>に準じて行なった。健常人および患者よりヘパリン加末梢血を採取し、単球除去のためKAC-2 (JIMRO, Japan)を混和、37℃で1時間処理後PH 7.4 PBSで2倍希釈後、Ficoll-Hypaque (Pharmacia Fine Chemical, Smeden) に重層し、400G30分遠心した。

一方所属リンパ節は胃、大腸癌の摘出標本より、「近接」リンパ節(胃および大腸癌取扱い規約: 第1群)および「遠隔」リンパ節(同規約: 第2・3群)を無菌的に摘出、その一部を組織学的に観察し転移の有無を確認した。また対照リンパ節とし胃潰瘍および胆石症の術中に周辺リンパ節を摘出した。摘出リンパ節は細切後、Ficoll-Hypaqueに重層、400G30分遠心し、中間白濁層を採取し、PBSにて $1 \times 10^6$ /mlに調整した。ペリオキシターゼ染色により算定した食細胞の混入は10%以下であった。

##### 2) TおよびB細胞populationの測定

TおよびB細胞populationの測定は橘らの微量測定法<sup>6)</sup>で算定した。すなわちAET (Wako, Japan)処理ヒツジ赤血球とリンパ球を4℃一晩反応させ、4個以上の羊赤血球を付着しているリンパ球をT細胞とした。リンパ球をEAC浮遊液( $2 \times 10^6$ /ml:PBSで浮遊)に加え37℃60分静置後、一晩4℃に放置し、羊赤血球(EAC)と4個以上ロゼットを形成するものをB細胞とした。

TおよびB細胞が全リンパ球に占める比率を算定した。尚単球混入による誤差はペリオキシターゼ陽性

T Cell Sudsets and Suppressor Function in Patients with Gastrointestinal Carcinoma  
Takeshi Imai Second Department of Pathology, (Director: Prof. G. Ota), School  
of Medicine, Kanazawa University.

細胞率で補正した。

### 3) T細胞サブセットの測定

T細胞サブセットとして前述の IgGFcR<sup>+</sup>T細胞 (T $\gamma$ ), IgMFcR<sup>+</sup>T細胞 (T $\mu$ ) を測定した。測定は新保らの方法<sup>7)</sup>に準じて次のような double rosette 法で行なった。

ニワトリ赤血球をウサギに免疫し作った抗血清を DEAE セファロースおよびセファディクス G200 カラムトグラフィーにかけ IgG および IgM 分画をえた。その分画での凝集価を測り、2倍希釈液でニワトリ赤血球を感作した。

上記の IgG または IgM 抗体で感作したニワトリ赤血球 (ckEA $\gamma$ , ckEA $\mu$ ) を 1% 濃度に PBS で浮遊し、各々 0.1 ml をリンパ球 ( $1 \times 10^6$ /ml) 0.1 ml と混和後水水中に 24 時間静置、上清をすて、さらに 1% ヒツジ赤血球浮遊液 (Sh-E: 非働化牛胎児血清 (FCS) で浮遊) 0.1 ml を加え、静かに混和した。200G で 5 分間遠心し、再び水水中に 24 時間静置後、再浮遊させ、光顕的にロゼット形成細胞数を測定した。Sh-E と ckEA $\gamma$  あるいは Sh-E と ckEA $\mu$  の 2 種赤血球でロゼットを形成するリンパ球をそれぞれ T $\gamma$  および T $\mu$  とし、Sh-E ロゼット形成細胞 (T細胞) 中に占める百分率を算定した。

### 4) ConA 誘導サプレッサー活性の測定

Shou らの方法<sup>8)</sup>に準じ、T細胞マイトゲンである ConA で前処置したリンパ球が健康人リンパ球の ConA による幼若化反応を抑制できるか否かによりサプレッサー活性を測定した。

健康人または患者末梢血よりリンパ球を分離、10% 非働化 FCS 付加 RPMI1640 培地 (Nissui, Japan: 1 ml に Penicillin G100 単位, Streptomycin 100 $\mu$ g をふくむ) に  $3 \sim 5 \times 10^6$ /ml に調整した。その一方に前処置として ConA 10 $\mu$ g/ml (Sigma Chemical, USA) を添加し、他方に添加せず、37 $^{\circ}$ C CO<sub>2</sub> incubater にて 48 時間培養 (一次培養) し、それぞれ "サプレッサー細胞" "対照細胞" とした。培養後、DNA 合成阻止のため Mitomycin C 50 $\mu$ g/ml (Sigma chemical, USA) で 30 分 37 $^{\circ}$ C で処理、細胞膜の ConA 除去のため 30mM の  $\alpha$ -methylmannoside (PL chemical, USA) で 3 回洗浄した後、それぞれ  $1 \times 10^6$ /ml に調整した。その際トリパン青により検定した生細胞率は 85% 以上であった。一方新たに健康人 (今回の実験では反応の再現性を保つため同一人を用いた) 末梢血よりレスポナー細胞としてリンパ球を分離、10% FCS 付加 RPMI1640 培地で  $1 \times 10^6$ /ml に調整した。レスポナー細胞浮遊液 1 ml に "サプレッサー細胞" あるいは "

対照細胞" 浮遊液 1 ml を混和後、さらにレスポナー細胞幼若化のために ConA 15 $\mu$ g/ml を加え、RPMI1640 完全培地で 37 $^{\circ}$ C CO<sub>2</sub> incubater に 72 時間培養した。(二次培養)、培養後各々に 2 $\mu$ Ci の <sup>3</sup>H-thymidine (HdR: RCC Amersham 製) を加え、さらに 24 時間培養し、幼若化したレスポナー細胞の HdR の取りこみ値を Stacher らの方法<sup>9)</sup>に準じ液体シンチレーション・カウンターで測定した。

サプレッサー活性は以下の式で表現した。

suppressor cell activity (%) =

$$\left(1 - \frac{(\text{レスポナー細胞} + \text{サプレッサー細胞}) \text{ での HdR のとりこみ (cpm)}}{(\text{レスポナー細胞} + \text{対照細胞}) \text{ での HdR のとりこみ (cpm)}}\right) \times 100$$

## 成 績

### 1) 胃癌および大腸癌患者末梢血における T および B 細胞 population について

T細胞 population (図 1) は健康人  $77.39 \pm 9.38$  % (n = 33) であるのに対して、胃癌  $48.82 \pm 15.97$  % (n = 34), 大腸癌  $59.39 \pm 17.28$  % (n = 64) であり、健康人に比べて癌患者はあきらかに%の低下を示した (p < 0.01)。一方 6 例の胃潰瘍患者は  $78.83 \pm 9.78$  % と健康人とほぼ同様の値であった。

次に大腸癌の臨床病期との関連では別除手術前と術後 1 カ月、さらに 5 例については術前、術後、末期時に検索した。術後 1 カ月で検索した 17 例中 14 例 82% に術前の値と比較して、明らかにその%の上昇をみた。逆に術後 T細胞 population の低下を認めた 3 例のうち 2 例は姑息手術例であった。また末期期では 1 例をのぞき 4 例に T細胞 population の著しい低下を認めた (図 1)。

B細胞 population (図 2) は健康人 13 例  $23.0 \pm 6.5$  % であるのに対し、胃癌  $50.66 \pm 20.8$  % (n = 9), 大腸癌  $37.5 \pm 18.5$  % (n = 23) であり、健康人に比し癌患者では B細胞 population の増加が認められた。一方胃潰瘍患者 6 例は健康人に比べ上昇傾向はあるが有意差はなかった。又臨床病期とは検討は行なわなかった。

### 2) 胃癌および大腸癌患者末梢血における T $\gamma$ , T $\mu$ 比率について

T $\gamma$  が T細胞中に占める比率 (図 3) は健康人平均

7.8 ± 4.87% (n = 27)である。一方癌患者では胃癌 18.66 ± 8.0% (n = 28), 大腸癌 21.02 ± 7.62% (n = 40)であり、健康人に対し明らかにT $\gamma$ 比率は上昇していた(p < 0.01)。しかし胆石症 8.53 ± 1.66% (n = 7), 胃潰瘍 8.2 ± 2.78% (n = 4)で良性疾患と健康人とでは差はなかった。

次にT $\gamma$ については大腸癌の術前および術後の値の比較では、根治手術例6例中5例が術後1カ月に著しい比率の低下を認め、正常域に復した。しかし姑息手術例1例では術後%の低下を認めるものの依然として高値を示した。

次にT $\mu$ のT細胞中に占める割合(図4)は健康人 17.8 ± 6.7% (n = 16)であるのに対して、胃癌 22.4 ± 8.37% (n = 22)・大腸癌 22.8 ± 8.31% (n = 29)といずれもやや高い傾向が認められたが、推計学的な有意差はなかった。

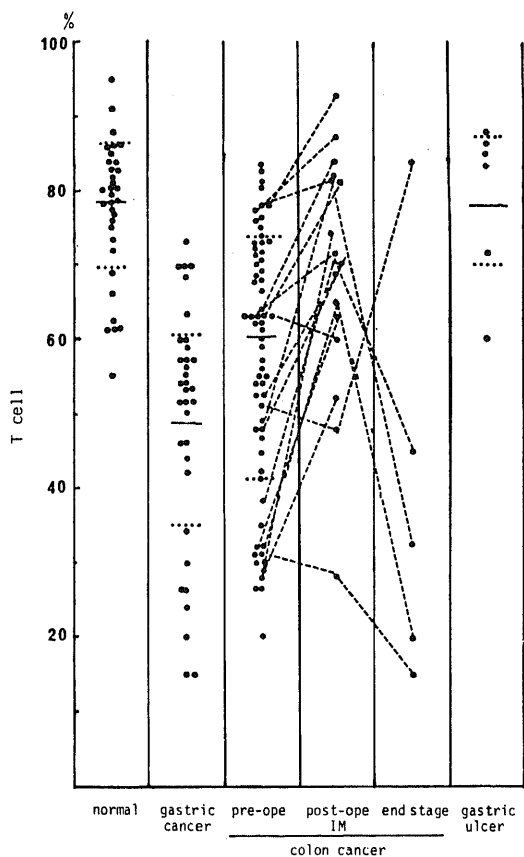


Fig. 1. T cell population in patients with gastrointestinal carcinoma and control subjects. (Peripheral Blood)

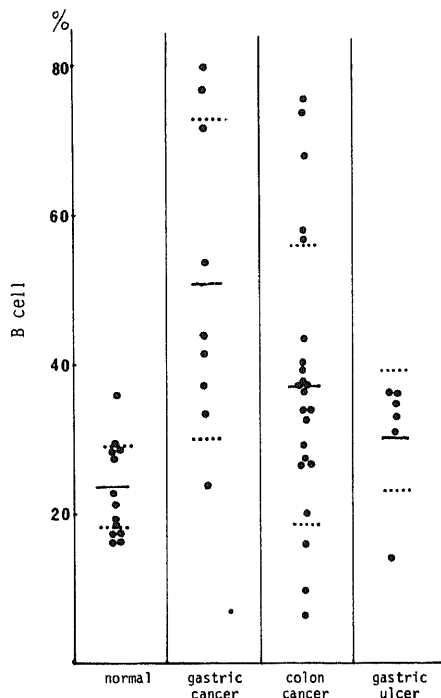


Fig. 2. B cell population in patients with gastrointestinal carcinoma and control subjects (Peripheral Blood)

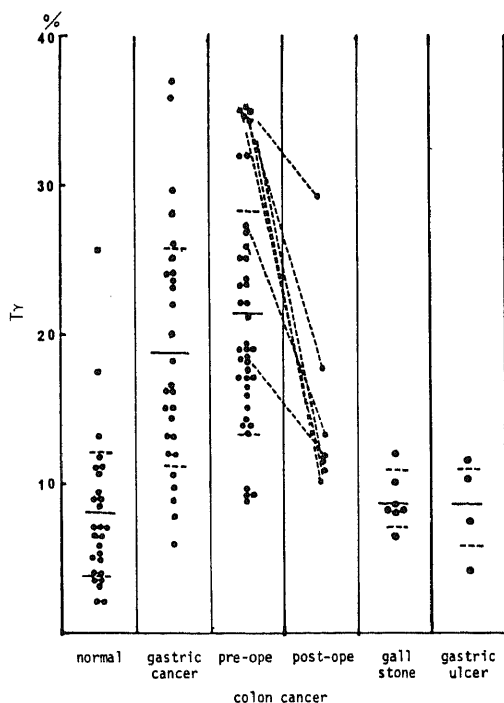


Fig. 3. T $\gamma$  population in patients with gastro-intestinal carcinoma and control subjects. (Peripheral Blood)

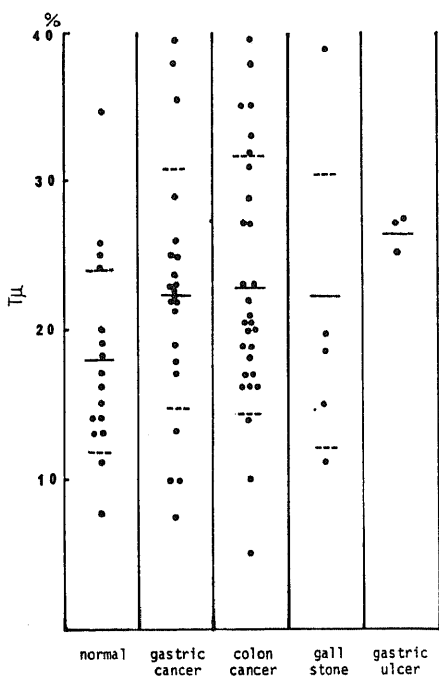


Fig. 4. Tμ population in patients with gastrointestinal carcinoma and control subjects. (Peripheral Blood)

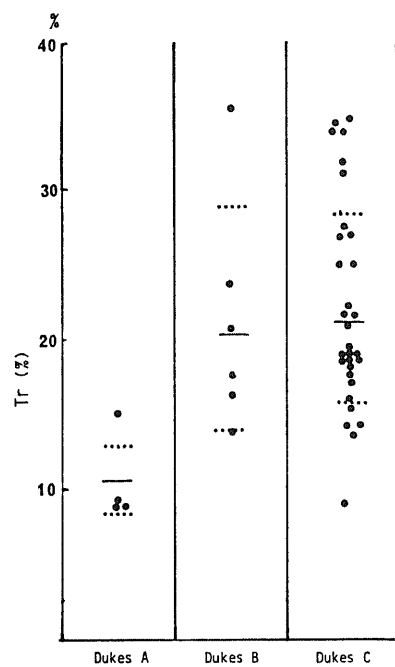


Fig. 6. Tγ population in patients with colon cancer, differentiated according to Dukes' Stage. (Peripheral Blood)

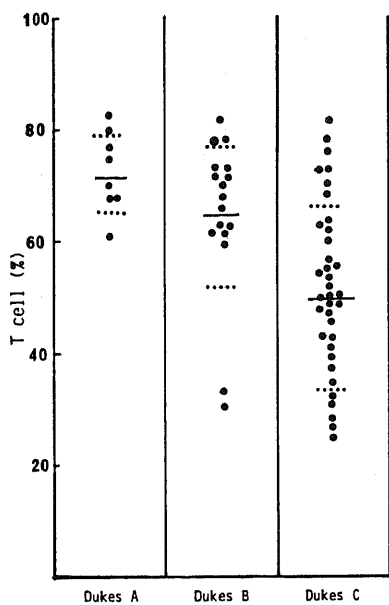


Fig. 5. T cell population in patients with colon carcinoma, differentiated according to Dukes' Stage. (Peripheral Blood)

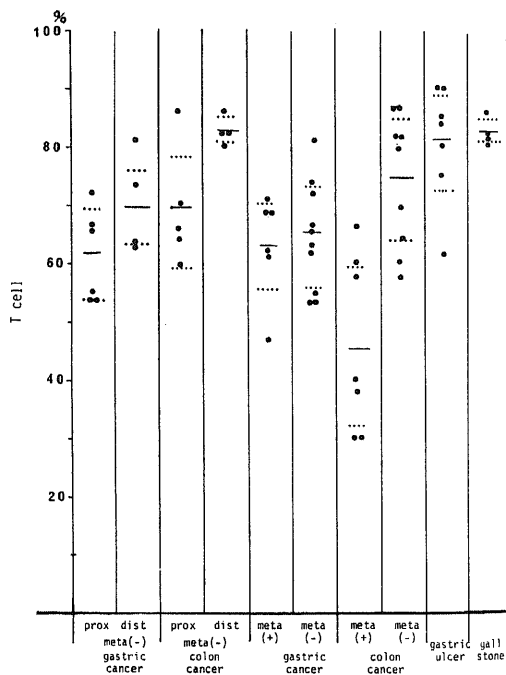


Fig. 7. T cell population in regional lymph node.

3) 大腸癌の癌進展度と末梢血 T 細胞 population および T $\gamma$  比率について

大腸癌を Dukes 分類にわけ、それと T 細胞 population および T $\gamma$  比率との関連について検討した。

T 細胞 population と癌進展度においては (図 5), Dukes A  $73.13 \pm 6.85\%$  (n = 8), Dukes B  $65.25 \pm 14.18\%$  (n = 17), Dukes C  $51.53 \pm 15.65\%$  (n = 38) であり, Dukes A および B にくらべ Dukes C の症例においては T 細胞 population の低い患者が明らかに多く認められた ( $p < 0.01$ ). 又 Dukes A 症例は健常人に比し有意差はなかった。

次に癌進展度と T $\gamma$  の T 細胞中に占める比率との比較では (図 6), Dukes A  $10.3 \pm 2.7\%$  (n = 4), Dukes B  $21.4 \pm 7.11\%$  (n = 16), Dukes C  $22.3 \pm 6.9\%$  (n = 30) であり, Dukes B および C の間には有意差はないが, ともに健常人および Dukes A に比べ有意に高い比率を示した ( $p < 0.01$ ).

4) 所属リンパ節の T および B 細胞 population について

所属リンパ節の T 細胞 population はまず転移のない「近接」リンパ節と「遠隔」リンパ節とを比較し

た (図 7). 大腸癌の「近接」リンパ節が「遠隔」リンパ節に比較し, T 細胞 population が有意に低下していた ( $p < 0.01$ ). しかし胃癌リンパ節では「近接」リンパ節が「遠隔」リンパ節に比しやや低下傾向があるが有意差はなかった ( $p < 0.1$ ).

又対照として用いた胆石症および胃潰瘍リンパ節の T 細胞 population に比し, 胃・大腸癌リンパ節の%は低下していた ( $p < 0.01$ ). しかし B 細胞 population の「遠隔」「近接」リンパ節の比較では (図 8), 各群とも同じような平均値を示したが統計学的検討が困難であった。

転移の有無でのリンパ節 T 細胞 population の比較では (図 7), 大腸癌転移陽性リンパ節が転移陰性リンパ節より明らかに低下していたが ( $p < 0.01$ ), 胃癌リンパ節の転移の有無では有意差はなかった。又胃・大腸癌転移リンパ節は胃潰瘍・胆石症リンパ節より有意に T 細胞 population は低下していた ( $p < 0.01$ ).

リンパ節 B 細胞 population の転移の有無による比較では (図 8), 大腸癌転移陽性リンパ節が陰性リンパ節より低下している以外, 各群間では有意差はなかった。

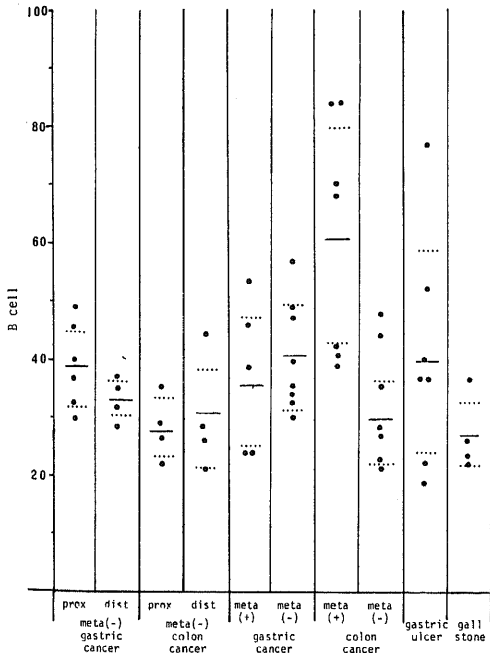


Fig. 8. B cell population in regional lymph node.

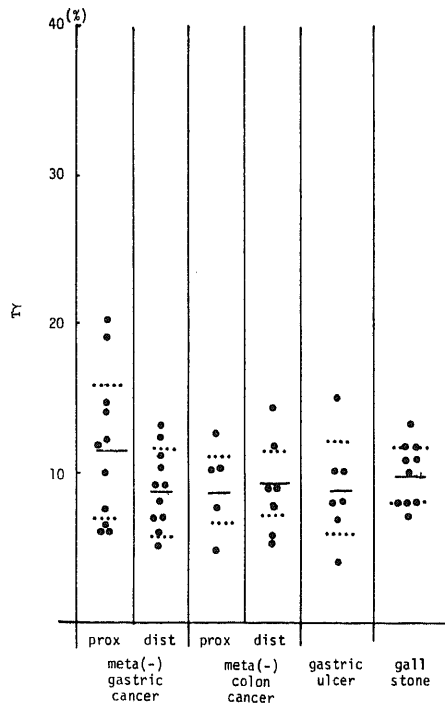


Fig. 9. T $\gamma$  population in proximal and distal lymph node.

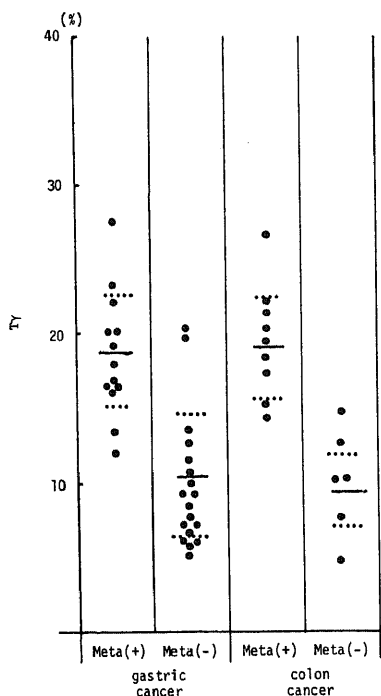


Fig. 10. T $\gamma$  population in metastatic and non-metastatic lymph node.

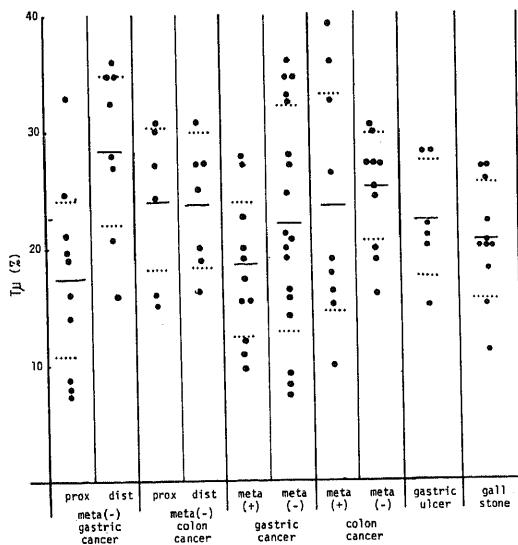


Fig. 11. T $\mu$  population in regional lymph node.

5) 所属リンパ節の T $\gamma$  及び T $\mu$  比率について  
所属リンパ節の T $\gamma$  比率は、まず転移のない「近接」リンパ節、「遠隔」リンパ節と比較した。

胃および大腸癌の「近接」「遠隔」リンパ節間には有意差がなく、その値は胃潰瘍・胆石症リンパ節とはほぼ同様な値を示した (図9)。

次にリンパ節内転移の有無による比較では (図10) 胃癌の転移陽性リンパ節 18.32  $\pm$  4.06 % (n = 13) に対し、転移陰性リンパ節 10.23  $\pm$  4.11 % (n = 22)、大腸癌の転移陽性リンパ節 19.05  $\pm$  3.56 % (n = 9) に対し、転移陰性リンパ節 9.1  $\pm$  2.76 % (n = 12) と両癌とも転移陽性リンパ節の T $\gamma$  比率が陰性リンパ節に比して増加していた (p < 0.01)。

所属リンパ節の T $\mu$  比率は胃癌の転移のない「近接」リンパ節が「遠隔」リンパ節に比較してあきらかに減少する (p < 0.01) 以外、大腸癌の「近接」「遠隔」リンパ節間の、又癌の転移の有無の T $\mu$  比率には有意差は認められなかった (図11)。

6) 胃癌および大腸癌における ConA 誘導サプレッサー活性について (図12)

この活性値は健康人平均 27.77  $\pm$  14.37 % (n = 17) である。この値の 2SD を基準としてより高値のも

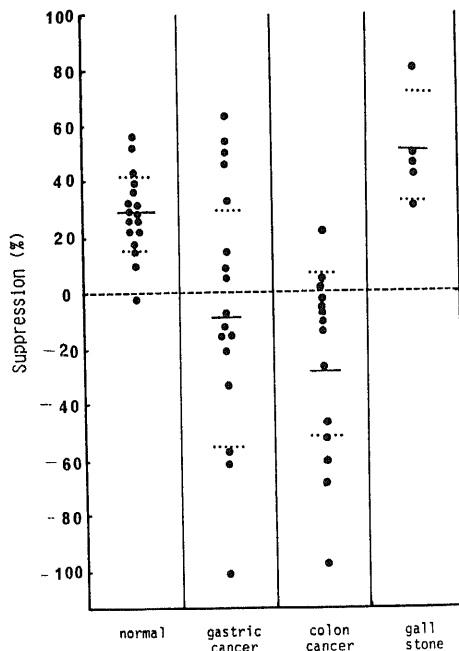


Fig. 12. Con A induced suppressor cell activity in gastrointestinal carcinoma and control subjects.

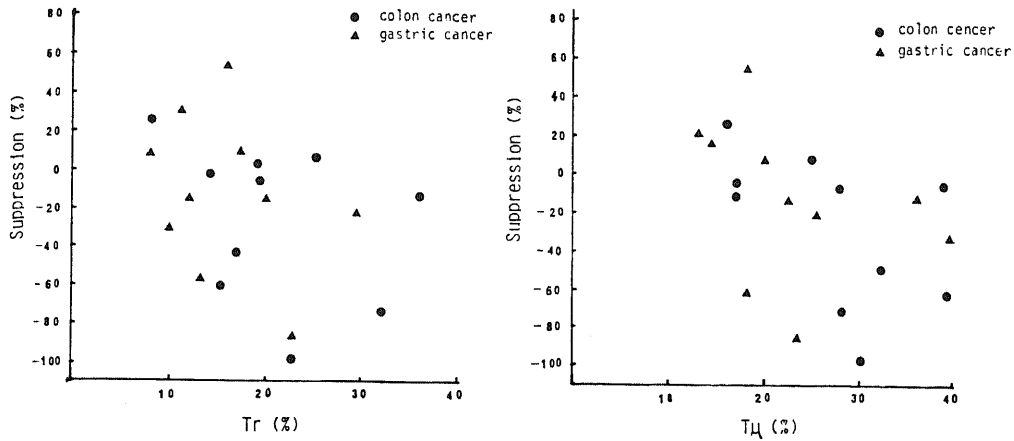


Fig. 13. Correlation with T cell subsets and con A induced suppressor cell activity in patients with gastrointestinal carcinoma.

のを活性亢進例とし、より低いものを低下例と評価すると、大腸癌症例 14 例中 11 例 78.5% があきらかにサブプレッサー活性が低下し活性平均値  $-26.68 \pm 34.29$  % であった。胃癌症例においては 17 例中 9 例 52.9% が著しい低下を示すものの、ばらつきが著明で、2 例が逆に亢進していた。一方胆石症では 4 例が正常域で 1 例があきらかに亢進し、その活性平均値は  $45.50 \pm 18.0$  % であった。癌の進展度と同活性との関連では、比較的早期の胃および大腸癌症例 5 例のうち 2 例にサブプレッサー活性が低下していた。

7) T $\gamma$  および T $\mu$  比率と ConA 誘導サブプレッサー活性との相関々係 (図 13)

T $\gamma$  および T $\mu$  が T 細胞中に占める割合と ConA 誘導サブプレッサー活性との関連では 10 例において検討したが、図にみられるように両者間には相関々係は認められなかった。

考 察

癌患者の非特異的細胞性免疫は、遅延型皮膚反応の陰性化<sup>11210</sup>、各種マイトゲンによるリンパ球幼若化反応の低下<sup>11211</sup>、T 細胞数の減少<sup>11212</sup>等により一般的に低下しているといわれている。又これら T 細胞を主とした細胞性免疫能の低下は癌の進行度ともある程度平行すると報告されている<sup>11210-12</sup>。

今回の検討では胃・大腸癌とも T 細胞 population は健常人に比し減少し、大腸癌の末期 1 例を除いて、多くの進行癌例では著しく T 細胞 population が減じていた。そして大腸癌の剔除手術後には正常値に回復する傾向が強く、再発・末期例で

は再び著減するのがみられ、癌の進行度と T 細胞 population 低下とはおおむね平行すると思われた。

さらに細胞性免疫能を詳細に検討する手段として、近年 T 細胞を細胞表面の抗原性の違いあるいは表面リセプターの違いにより細分化し、それと機能との関連を解析しようとする試みがマウスにおいて成功している<sup>94</sup>。人においても、近年 T 細胞サブセットが表面マーカーにより区別され、それと機能とのかわりが検討され、Moretta ら<sup>9415118</sup>は IgG 又は IgM 抗体で感作したウシ赤血球とのロゼット形成で、ヒト T 細胞に IgGFc 部にリセプターをもつ細胞 (T $\gamma$ ) と IgMFc 部にリセプターをもつ細胞 (T $\mu$ ) を見だし、それぞれ PHA に対して異なる反応性、異なる形態学的特徴をもつのみならず、PWM の刺激によって B 細胞が免疫グロブリン産生細胞に分化する際に、T $\mu$  はヘルパー作用を、T $\gamma$  はサブプレッサー作用を有することを見いだした。又内山ら<sup>17</sup>も同様 PWM で誘導される免疫グロブリン産生細胞への分化に、T $\gamma$  depleted cell population (T $\mu$  分画) が補助能を示すが、T $\gamma$  enriched cell population (T $\gamma$  分画) は殆ど示さないと報告している。

矢田ら<sup>18</sup>はヒツジおよびニワトリ赤血球を用いた double rosette 法で、Graves 病、橋本氏病、腎炎等で T $\gamma$  比率 (T $\gamma$  が T 細胞中に占める割合) を測定し、それらの疾患で T $\gamma$  比率が増加し、臨床病期との間に相関があるとのべ、田中ら<sup>19</sup>は膠原病の活動期に T $\gamma$  比率の増加をみたと報告している。一方胆癌生体においても、これらのサブセットを検索することにより病態を把握しようとする試みが行なわれている。新保ら<sup>2021</sup>は前述の double rosette 法<sup>7</sup>により種々の悪性



固型腫瘍患者の末梢血中の T $\gamma$  比率を測定し、癌患者の多くの例でその比率が正常人に比べ増加するとのべ、胃癌の臨床病期との検討では、術前末梢血 T $\gamma$  の相対的増加があまり著明でない例ほど根治切除可能例が多く、切除後その比率が正常域になったとし、さらに末期癌になるほど T $\gamma$  比率が高くなったと報告している。今回の検索でも胃・大腸癌患者とも正常人に比し末梢血の T $\gamma$  比率の増加を示し、大腸癌では Dukes 分類が進むにつれて T $\gamma$  比率が増加していた。又根治手術例では術後ほとんどの例が正常域に復していた。これらのことより末梢血中の T $\gamma$  比率の測定によって癌の進展度（とくに大腸癌）をうかがえるのみならず、外科的に腫瘍摘出が可能か不可能かの判定にも一助となり得ると考えられた。

さらに新保ら<sup>20,21)</sup>は末梢血中の T $\gamma$  の機能について、T $\gamma$  比率の増加と PHA 幼若化および B 細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化に対する T 細胞の補助能を測定し、それが逆相関であったことにより、T $\gamma$  はサプレッサー機能をもつ T 細胞であり、また癌患者にみられる免疫能の低下は、サプレッサー細胞の量的増加のために癌細胞を攻撃するヘルパー・キラー機能が抑制されていることにより生じていると推論している。

他方 T $\mu$  に関しては、Fc $\mu$  リセプターを介する結合が非常に脆弱であることより、その測定に関しては困難があるとされ、内山ら<sup>17)</sup>は正常人で 20～80%、大原ら<sup>22)</sup>は 15～60%と報告し、その値が一定しないとのべている。今回の実験でも、変動の巾が大きく担癌生体の特色を把むことはできなかった。

次に担癌生体の所属リンパ節の重要性が注目されるようになったのは Crile<sup>23)</sup>が乳癌の臨床成績およびマウスの実験結果より、所属リンパ節は腫瘍免疫の重要な拠点であると報告して以来である。以来 Fisherら<sup>24,25)</sup>は乳癌を中心に、PHA 刺激反応、細胞障害試験を用い所属リンパ節は腫瘍免疫の発現および維持に重要な役割を果たすとし、本邦でも阿部ら<sup>26)</sup>は癌細胞の拡がりに対しリンパ系がバリアーになることを示唆している。一方島田<sup>27)</sup>、山岸ら<sup>28)</sup>は胃癌リンパ節の T 細胞 population が胃潰瘍リンパ節に比し高値であったと報告しているが、T 細胞サブセットを所属リンパ節について詳しく検索した報告はない。

今回は測定では、T 細胞 population は胃・大腸癌とも「近接」リンパ節が胃潰瘍や胆石症リンパ節より低値であったが、T $\gamma$  比率は「遠隔」「近接」リンパ節に差がなく、その値は胃潰瘍・胆石症リンパ節とほぼ同様であった。しかし転移陽性リンパ節の T 細胞 population が胃潰瘍や胆石症リンパ節より有意に減

少し、しかも T $\gamma$  比率では転移陽性リンパ節の方が陰性リンパ節より逆に明らかに増加していた。この T $\gamma$  比率の増加は末梢血中の T $\gamma$  比率の増加とも平行し、転移陽性癌患者は全身性にも局所性にも T 細胞 population が減少して、T $\gamma$  の相対的 population が増加するという事実が明らかになった。前述のように進行した癌患者の末梢血中の T $\gamma$  の相対的増加については報告されているが、担癌臓器所属リンパ節についての記載はなく、これを末梢血中の T $\gamma$  と対比した成績は皆無である。

さて、T $\gamma$  は末梢血中でもリンパ節中でも、B 細胞の免疫グロブリン産生能を抑制して自己抗体産生を阻止するという不利な働きがあり、他方 T あるいは B 細胞の細胞障害作用を抑制して自己の体細胞崩壊を阻止するという有利な作用もあると推定される。したがって、細胞性免疫による癌細胞攻撃が T $\gamma$  の働きで鈍化する一方において、自己細胞攻撃もまた鈍化すると思われる。また末梢血やリンパ節の T 細胞の減少につれて、T・B 細胞の非特異的免疫機能もまた低下するのが常であり、担癌生体のリンパ節についても既にその報告がある<sup>29,30)</sup>。以上から、今回の成績、即ち T 細胞 population の減少と T $\gamma$  の相対的増加とは、担癌生体にとって有利と不利の両面をもち、究極的にはこの所見が、担癌生体の免疫力を全身性にも局所性にも減退させている要因ではないかと思われる。しかし population や比率の増減は、絶対数や機能の増減まで意味するものでなく、その評価は慎重でなければならないことは当然であろう。

さらに T $\gamma$  の生物活性に関しては未知の点が多い。最近では、T $\gamma$  から T $\mu$  への変換、両方のリセプターをもつ T $\gamma$ + $\mu$  の存在も報告され<sup>31)</sup>、機能に関しても T $\gamma$  のみがサプレッサーに参与するのではなく、Tnon $\gamma$ 、Tnon $\mu$  も抑制に参与するという報告もではじめている<sup>32,33)</sup>。

次に ConA 誘導によるサプレッサー機能の亢進に関して、Shou ら<sup>34)</sup>は ConA 前処置リンパ球が正常人の MLC 反応やマイトゲンによるリンパ球幼若化反応を抑制できると報告し、Sakane ら<sup>34)</sup>は正常人末梢血を T と B 細胞に分離、各々の ConA 誘導サプレッサー能を検討し、その作用が T 細胞にあることを確かめた。さらに Hodgson ら<sup>35)</sup>は潰瘍性大腸炎患者の活動期に著明なサプレッサー能の低下があり、病気の活動持続がサプレッサー機能低下を伴うことを示唆している。しかしこのサプレッサー活性の検討は癌患者では今迄ほとんど行なわれていない。今回の検討では、大腸癌の 78%、胃癌の 52%の患者末梢血リンパ球の

ConA 誘導サブプレッサー活性が低下していた。これらの患者では前述の如く、T $\gamma$ のT細胞中に占める割合が全身性にも局所性にも増加し、外見上サブプレッサー活性が増強しているかにみえたが、T $\gamma$ 比率の増加とConA 誘導サブプレッサー活性との間には相関がなかった。この矛盾は次のように説明できると思われる。即ち1.ConAの前処置によって予め誘導され、増幅されたサブプレッサー活性は、既に血中に存在する成熟した特異的なサブプレッサー細胞の機能をみているものでなく、潜在性の非特異的なサブプレッサー活性をみていること。2. 担癌患者ではConA 誘導サブプレッサー活性が末梢血中のT $\gamma$ の比率と全く相関しないので、このような人工的誘導活性はT $\gamma$ と異なるサブセットに由来する可能性があること。3. 減少しているT細胞population中で、T $\gamma$ の相対数が増加していても、その絶対数の増加を反映するものではないこと。等の理由が考えられる。今後はこれらの点からの検討が必要であり、就中、特異的サブプレッサー機能の測定法、たとえば、特定抗原に対して産生される免疫グロブリン量や芽球化反応をサブプレッサーするか否かを測定する方法の確立がのぞまれる。

### 結 論

胃・大腸癌患者末梢血および所属リンパ節のT・B細胞population, T細胞サブセット(T $\gamma$ , T $\mu$ )さらに末梢血のConAにより誘導されるサブプレッサー活性を検索し、以下の成績を得た。

1. 胃・大腸癌患者末梢血ではT細胞populationの低下, B細胞populationの増加, およびT $\gamma$ がT細胞中に占める%(T $\gamma$ 比率)の増加をみた。

2. 大腸癌の臨床病期および癌進展度がすすむにつれて末梢血のT $\gamma$ 比率の著明な増加, T細胞populationの低下がみられ、根治手術後1カ月でその値が健常人の域に復するものが圧倒的に多かった。

3. 胃・大腸癌患者とも転移陽性リンパ節のT $\gamma$ 比率が転移陰性リンパ節より増加していた。

4. ConAにより誘導されるサブプレッサー活性は大腸癌の多くの例において低下していた。またその細胞活性はT $\gamma$ およびT $\mu$ の比率とは相関が認められなかった。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました。恩師太田五六教授に深く感謝の意を表すると共に御協力いただいた野々村昭孝助教授はじめ第2病理学的教室の諸先生方に心から感謝いたします。

また貴重な臨床材料を快よく提供して下さいました国立金沢病院、高松脩、津田宏信両医長はじめ外科の諸先生方に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第21回日本消化器病学会秋季大会で発表した。

### 文 献

- 1) 折田薫三: 消化器癌と細胞性免疫. 最新医学, 31, 1902 - 1910, (1976).
- 2) 安元公正・永野信吉・真鍋英夫・柳川悦朗・広田暢雄・大田満夫: 癌患者におけるリンパ球機能異常とその修復. 臨床科学, 15, 634 - 643 (1979).
- 3) Moretta, L., Ferarini, M., Mingari, M. C., Moretta, A. & Webb, S. R. Subpopulation of human T cell identified by receptors for immunoglobulin and mitogen responsiveness. J. Immunol., 117, 2171 - 2174 (1976).
- 4) Moretta, L., Webb, S. R., Gross, C. E., Lydyard, P. M. & Cooper, M. D.: Functional analysis of two human T cell subpopulation: Help and suppression of B cell responses by T cell bearing receptor for IgM and IgG. J. Exp. Med., 146, 184 - 200 (1977).
- 5) Böyum, A.: Separation of leucytes from blood and bone marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21 (Supple 97), 77 - 89 (1968).
- 6) 橋武彦・石川美智子・中沢真平: ヒト・リンパ球, T細胞, B細胞の微量測定法. 免疫実験操作法Ⅲ, 日本免疫学会編: 683 - 687, 金沢 (1973).
- 7) 新保敏和・矢田純一・中川俊郎・漆畑修・松元正: ヒト IgG - Fc receptor 陽性 Tリンパ球の検出法と各種疾患における変動. 臨床免疫, 9, 141 - 145 (1977).
- 8) Shou, L., Schwarz, S. A. & Good, R. A. : Suppressor cell activity after Con Canavalin A treatment of lymphocytes from normal donors. J. Exp. Med., 143, 1100 - 1110 (1976).
- 9) Stacher, N. B., Hirschhorn, K. & Uhr, w. : The response of lymphocytes from immunized humans to antigen-antibody complex. Clin. Exp. Immunol., 3, 889 - 899 (1968).
- 10) Bolton, R. M., New Combe, R. G. & Hgghes, L. E. : Cellular immunity in cancer : Comparison of delayed hypersensitivity skin test in three common cancer. Brit. Med. J., 3, 18 - 20 (1975).
- 11) 菊地浩吉・内沢公伸: 細胞性免疫の臨床的意義: がん免疫. 総合臨床, 26, 2874 - 2882 (1977).
- 12) 古江尚・込田暉夫・大山祝子・中尾功・古川一介・田中干之・井上謙吾: 免疫学的パラメーターの研究: 末梢血リンパ球数・ならびにT細胞数. 癌と化学

療法, 5, 935 - 946(1978).

- 13) Cantor, H. & Boyse, E. A. : Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigen : I. The generation of functionally distinct T-cell subclasses is a differentiative process independent of antigen. *J. Exp. Med.*, **141**, 1376 - 1389(1975).
- 14) Jandinski, J., Cantor, H., Takakuma, T., Peasy, L. & Pierce, C. W. : Separation of helper T cell from suppressor T cell expressing different Ly antigen. *J. Exp. Med.*, **143**, 1382 - 1390(1977).
- 15) Ferrarini, M., Moretta, L., Abrile, R. & Durante, M. L. : Receptors for IgG molecules on human lymphocytes forming spontaneous rosette with sheep red cells : *J. Immunol.*, **5**, 70 - 72(1975).
- 16) Moretta, L., Ferrarini, M., Durante, M. L. & Mingari, M. C. : Expression of a receptor for IgM by human T cells in vitro. *Eur. J. Immunol.*, **5**, 565 - 569(1975).
- 17) 内山卓・服部俊夫・樋端敏生・高月清・内野治人 : Tリンパ球の機能と臨床-細胞性免疫の異常をめぐって : ヒトT細胞サブセット (T $\gamma$ , T $\mu$ ) の検出法とその機能 *日本臨床*, **36**, 1025 - 1040(1978).
- 18) 矢田純一 : 免疫学的検査と臨床的意義 : Tリンパ球およびその subclass. *総合臨床*, **26**, 2941 - 2946(1977).
- 19) 田中順子・矢田純一・八交昭一郎・松岡康夫・富井正邦・菅野卓朗・田中秀之 : 膠原病におけるリンパ球の検討. *臨床免疫*, **10**, 828 - 836(1978).
- 20) 新保敏和・麦谷暎夫・菅原真智子・柿原歌子・矢田純一 : 癌患者にみられるリンパ球とマクロファージの異常. *癌と化学療法*, **5**, 261 - 272(1978).
- 21) 新保敏和・矢田純一・日江井歌子・菅原真智子・斉藤棋一・谷村修 : 悪性固型腫瘍患者における IgG - Fc リセプター陽性細胞の意義について. *臨床免疫*, **9**, 487 - 493(1977).
- 22) 大原守弘・鈴木秀幸・大浪更三・免沢憲夫・吉田越夫ら : IgG Fc receptor 陽性 T細胞と IgM Fc receptor 陽性 T細胞の検出. *日本臨床免疫学会誌*, **1**, 87(1978).
- 23) Crile, G. : Effect on metastasis of removing or irradiating regional lymph nodes of mice. *Surg. Gynec. Obstet.*, **126**, 1270 - 1272(1968).
- 24) Fisher, B. & Fisher, E. R. : Studies

concerning the regional lymph node in cancer. II. maintenance of immunity. *Cancer*, **29**, 1496 - 1501(1972).

- 25) Fisher, B., Wolmark, N., Coyle, J., Saffer, E. & Fisher, E. R. : Studies concerning the regional lymph node in cancer. VIII. Effect of two asynchronous on lymph node cell cytotoxicity. *Cancer*, **36**, 521 - 527(1975).
- 26) Abe, R. & Taneichi, U. : Lymphatic metastasis in experimental cecal cancer. Effectiveness of lymph nodes as barriers to spread of tumor cells. *Arch. Surg.*, **104**, 95 - 98(1972).
- 27) 島田寛・菅谷明・杠英樹・寺島文平・矢田純一 : 癌転移リンパ節内リンパ球の機能的組成. *日外会誌*, **75**, 212 - 213(1974).
- 28) 山岸久一 : ヒト胃癌におけるリンパ節防禦機構に関する研究-リンパ節内細胞反応と細胞性免疫-*京府医大誌*, **86**, 161 - 179(1977).
- 29) 菅沼清・阿部力哉・渡辺至・種市襄・西平哲郎・葛西森夫 : 胃癌患者所属リンパ節リンパ球の PHA 刺激試験・PWM 刺激試験および RLB 試験による免疫学的検討. *日癌治誌*, **11**, 193 - 202(1976).
- 30) 和田武雄・今井浩三・細川幸夫・高見剛・阿部弘・谷内昭 : 転移と局所ならびに系統的免疫応答. *癌と化学療法*, **5**, 96 - 102(1978).
- 31) Pichler, W. J., Lum, L. & Broder, S. : Fc receptors on human T lymphocytes. I. Transition of T $\gamma$  to T $\mu$  cells. *J. Immunol.*, **121**, 1540 - 1548(1978).
- 32) Sakane, T., Steinberg, A. D., Patton Reeves, J. & Green, I. : Studies of immune functions of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, **64**, 1260 - 1269(1979).
- 33) Haynes, B. F. & Fanci, A. S. : Activation of human B lymphocytes. *J. Immunol.*, **121**, 559 - 565(1978).
- 34) Sakane, T. & Green I. : Human suppressor T cell induced by concanavalin A : suppressor T cells belong to distinctive T cell subclass. *J. Immunol.*, **119**, 1169 - 1178(1977).
- 35) Hodgson, H. T. F., Wandes, J. R., Isselbacher, K. J. : Decreased suppressor cell activity in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, **32**, 451 - 458(1978).

**T Cell Subsets and Suppressor Function in Patients with Gastro-Intestinal Carcinoma—** Takeshi Imai, Second Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. J. J. J. Med. Soc.*, 89, 133–143 (1980).

**Abstract** T cell population and ratio of T cell subsets ( $T\gamma$  and  $T\mu$ ) both in peripheral blood lymphocytes (PBL) and regional lymph node lymphocytes (RLL) from patients with gastrointestinal carcinoma were measured, and Con A-induced suppressor cell activity of PBL from the same patients was also examined. T cell population was estimated by the sheep erythrocyte (SRBC) rosette forming method and T cell subsets ( $T\gamma$  and  $T\mu$ ) by the double rosette forming method, employing SRBC and chicken erythrocytes.

The results obtained were as follows:

1. Patients with either colon or gastric cancer showed a significantly increased percentage of  $T\gamma$  cells in the whole T cells of PBL ( $p < 0.01$ ), while the T cell population in PBL from the same patients was significantly decreased ( $p < 0.01$ ), as compared with the results of the control subjects.
2. With progression of tumorous invasion in colon cancer patients, percentage of  $T\gamma$  cells in peripheral T cells was increased and returned to normal after the complete surgical removal of the tumor.
3. Metastatic RLL from either colon or gastric cancer patients showed higher percentage of  $T\gamma$  cells than non-metastatic RLL.
4. Con A-induced suppressor cell activity of PBL was markedly reduced in the majority of patients with colon carcinoma, but in a lesser degree in those with stomach cancer.
5. Correlation of  $T\gamma$  or  $T\mu$  % in PBL with Con A-induced suppressor cell activity was not seen.

The results suggest that alteration of T cell population and T cell subsets both in PBL and RLL may contribute in part to impairment of cellular immunity in patients with gastrointestinal carcinoma.