

肺癌腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍活性の誘導とその賦活に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Watanabe, Shin-ichiro メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14860

学位授与番号	医博甲第972号
学位授与年月日	平成3年3月25日
氏名	渡辺 進一郎
学位論文題目	肺癌腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍活性の誘導とその賦活に関する研究

論文審査委員	主査 教授 岩 橋
	副査 教授 右田 俊介
	教授 橋本 和夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

肺癌患者に対する補助療法として、より効果的な養子免疫療法を行なうために、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に注目して、TILの抗腫瘍活性の誘導とその賦活に関する基礎的研究を行なった。

実験方法として、培養前のリンパ球もしくはrIL-2またはOK-432を添加して5日間培養したリンパ球の細胞傷害活性を測定した。また、培養前後のTILの表面マーカーをモノクローナル抗体を用いて調べた。さらに、マイトマイシン処理した健康人の末梢血リンパ球(PBL)を刺激細胞として患者PBLと混合培養することによってTILのシミュレーション(リンパ球混合培養試験)を作製した。このシミュレーションにおいて、患者PBLから誘導されたリンパ球をアロジェニック作働細胞とし、その細胞傷害活性を測定した。そのようにして測定したそれぞれの細胞傷害活性の相関関係を検討した。また、3例の癌性胸膜炎患者の胸水中より抽出したTILをrIL-2存在下に約10日間培養してTIL-LAK細胞を誘導し、rIL-2とともに患者の胸腔内に注入した。

TILのNK活性は、局所リンパ節リンパ球(RLNL)、PBLと比較して有意に低く、その抗腫瘍活性は著明に抑制されていた。しかし、TILをOK-432あるいはrIL-2存在下で培養すると、NK活性、LAK活性、自家腫瘍(AT)に対する活性が培養前に比較して、有意に上昇した。さらにTILの表面マーカーはT細胞優位であり、B細胞やマクロファージ、さらにはNK細胞のマーカーをもつリンパ球は少数であった。培養によってT細胞の割合がふえ、特にCD8陽性細胞が有意に増加した。

TILのシミュレーションにおいて、誘導されたアロジェニック作働細胞の標的細胞に対する活性は、NK活性よりもむしろLAK活性に対して強い相関関係を示した。

これらのことより、TILを培養することによってATに対して細胞傷害活性を有するLAK細胞を誘導できることが明らかになった。また、自己末梢血プラスト化リンパ球に活性を有しないTILが誘導できた。したがって、誘導された活性化TILのATに対し、特異性を有する細胞傷害活性は細胞傷害性T細胞(CTL)およびLAK細胞の活性であると考えられた。

TILによる養子免疫療法の臨床応用として癌性胸膜炎患者の胸腔内にTIL-LAK細胞+rIL-2を注入し、3例中2例に胸水の消失を認め、TIL-LAKが将来、有効な養子免疫療法として用いられる可能性が示された。

以上、本論文は、腫瘍浸潤リンパ球の抗腫瘍活性の誘導と賦活に関する基礎的研究とその臨床応用として癌性胸膜炎患者に効果を認めたもので、養子免疫療法に一步を進める労作と評価された。