

消化器癌患者における natural killer (NK) 活性に関する臨床的研究

鹿児島大学医学部第1外科

前之原茂穂 高尾 尊身 愛甲 孝
野村 秀洋 加治佐 隆

癌研究会附属病院外科

西 満 正

A CLINICAL STUDY ON NATURAL KILLER (NK) CELL ACTIVITY IN PATIENTS WITH CANCER OF DIGESTIVE ORGANS

Shigeho MAENOHARA, Sonshin TAKAO, Takashi AIKOU
Hidehiro NOMURA and Takashi KAJISA

First Department of Surgery, Kagoshima University Faculty of Medicine

Mitsumasa NISHI

Department of Surgery, Cancer Institute Hospital

胃癌を主とする消化器癌患者の natural killer (NK) 活性を測定分析し以下の結果を得た。

- 1) 末梢血リンパ球 NK 活性は対照群に比べ消化器癌患者で有意 ($p < 0.001$) の低下がみられた。
- 2) 胃癌患者の NK 活性は組織学的進行度とともに低下した。
- 3) 脾摘例における脾細胞 NK 活性は胃癌群で門脈圧亢進症群に比べ低かった。
- 4) 末梢血リンパ球幼若化反応と NK 活性とは相関しなかった。
- 5) 胃癌患者の NK 活性は術後1週で低下し2週以降から回復する傾向があったが stage IV では低値のまま進行度による差があった。以上より NK 活性の経時的測定は癌患者の治療効果や予後の追跡判定に有用であると考えられる。

索引用語 : natural killer (NK) 活性, 胃癌の進行度判定, 癌患者の予後判定

I. はじめに

1963年 Burnet¹⁾は癌細胞を拒絶する宿主の制御機構として免疫学的監視機構の概念を提唱し、以来この機構の中心にある感作 T cell が癌免疫の主役をなしていると考えられている。これと別に、1973年 Takasugi ら²⁾により正常人の末感作リンパ球が種々の培養腫瘍細胞に対して細胞障害性に働く現象—natural killing—が報告され、1975年に Herberman³⁾と Kiessling⁴⁾のグループによってこの細胞障害活性を有する末感作リンパ球は natural killer (NK) 細胞と命名された。すなわち、明らかな特定の免疫刺激や、誘導操作を受けていない正常の動物およびヒトの末梢血

やリンパ系組織中に種々の腫瘍細胞、ウイルス感染細胞を障害する細胞の存在が確認された⁵⁾⁻⁷⁾。

NK 細胞活性 (以下 NK 活性) に関する報告は近年増加し、その活性に関連する形態学的特徴などが明らかにされつつある⁸⁾。動物実験レベルにおいては癌の発生や転移との関連性が示唆されているが、生体における NK 活性の意義ことに免疫学的監視機構および担癌状態での役割は明らかでない。担癌患者の NK 活性を測定するうえで、临床上重要な点は、その結果が患者の診断、治療や、予後の判定に役立つかどうかである。今回、われわれは胃癌、食道癌を主とする各種消化器癌患者の末梢血リンパ球、脾静脈血リンパ球および脾細胞の NK 活性を測定し、その臨床的意義について検討した。

<1985年4月17日受理> 別刷請求先: 前之原茂穂

〒890 鹿児島市宇宿町1208-1 鹿児島大学医学部
第1外科

II. 研究対象

1982年4月より1984年6月までの2年3カ月間に当科にて治療を行った患者のうち良性疾病22例(平均46.6歳)と悪性腫瘍疾患60例(平均63.9歳)および対照とした健常人11名(平均50.5歳)について検索した。悪性腫瘍疾患の内訳は胃癌32例, 食道癌20例, 大腸癌4例, 肺癌3例, 肝癌1例である。胃癌, 食道癌の進行度および組織学的分類については, それぞれ胃癌取扱い規約⁹⁾, および食道癌取扱い規約¹⁰⁾に基づいて判定した。

III. 研究方法

A. NK 活性測定方法 (図1)

1) 測定時期: 末梢血リンパ球のNK活性の測定は原則として術前1週間以内で未治療の条件で行った。術後の末梢血リンパ球NK活性は抗腫瘍療法施行前に測定した。脾静脈血リンパ球および脾細胞のNK活性測定は, 脾摘を行った胃癌および門脈圧亢進症の患者において手術当日に行った。

2) Effector cell の調整

a. 末梢血リンパ球浮遊液の調整: 被検者より早朝空腹時, ヘパリン加末梢血10mlを採取し Ficoll-Conray 比重遠心法¹¹⁾ (比重1,077) により, リンパ球を分離し, これを phosphate buffered saline (PBS) で3回洗浄後 RPMI 1640培養液に非動物ウシ胎児血清 (fetal calf serum: FCS) を10%となるように加えた溶液に 1×10^7 /ml に調整して effector cell とした。

b. 脾静脈血リンパ球浮遊液の調整: 脾摘症例において, 術中脾臓を摘出する直前にヘパリン加に脾静脈より採取して得られた静脈血から Ficoll-Conray 法にてリンパ球を分離した。以下末梢血の場合と同様に 1×10^7 /ml に調整して effector cell とした。

c. 脾細胞浮遊液の調整: 脾摘症例において摘出さ

れた脾臓の一部を無菌的に拇指頭大の大きさで切除し, これをメスにて1mm角に細切後, 金属メッシュの上で圧搾濾過する。これを10%FCSを含むRPMI 1640培養液に遊出し数分間静置後, その上清を Ficoll-Conray 法にて分離採取して得られた単核細胞を effector cell とした。

3) 標的細胞 (Target cell) の調整: Target cell はヒト慢性骨髄性白血病由来株 K562細胞を用い, 1×10^7 個に100 μ Ciの Na₂ ⁵¹CrO₄ (日本アイソトープ協会) 0.5mlを加え37°Cで1時間培養し, ⁵¹Crの標識を行った。その後PBSで4回洗浄し, 10%FCSを含むRPMI 1640培養液に 2×10^5 /ml になるように調整した。

4) NK 活性測定方法: 96穴の平底型マイクロプレート (Falcon #3072) を用い effector cell と target cell の比 (E:T比) が20:1および40:1になるようにマイクロプレートに分注し, 37°C, 5%CO₂の条件下で4時間静置培養した。上清中に放出された⁵¹Crの収穫には, 細胞障害試験上清採取システム (Titertek) を用い, 吸収材に吸収された上清の放射能活性をオートガンマカウンター (Beckmann) で測定した。自然⁵¹Cr放出は effector cell を加えないで target cell 単独培養時に自然に放出される⁵¹Crの量を測定し, 最大⁵¹Cr放出は最大限に放出される⁵¹Cr放射能活性を測定した。NK活性は, %⁵¹Cr放出値として次式から算出した。

NK 活性 =

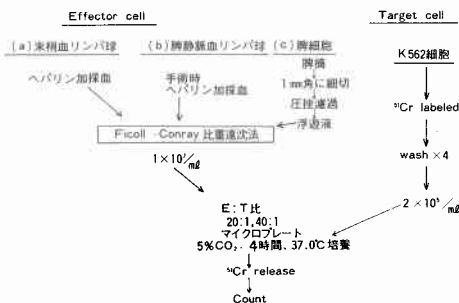
$$\frac{\text{実験}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)} - \text{自然}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)}}{\text{最大}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)} - \text{自然}^{51}\text{Cr 放出 (cpm)}} \times 100 (\%)$$

なお最大放出の平均値±標準偏差は, 3,979±1,789 cpmでありまた自然放出は最大放出の10~20%であった。

B. リンパ球幼若化反応: マイクロプレートに分注した末梢血リンパ球の 1×10^5 cells/well に mitogen として phytohemagglutinin (PHA), Concanavalin A (Con A) をそれぞれ0.5 μ g加え全量を0.3mlとして37°C, 5%CO₂下で3日間培養した。これに³H-thymidineを0.1 μ Ciを加え, さらに6時間培養後のリンパ球に取り込まれた放射能活性を測定し次式にて stimulation index (SI) を求めた。

$$SI = \frac{\text{mitogen 添加 cpm}}{\text{mitogen 非添加 cpm}}$$

図1 ヒト末梢血リンパ球, 脾静脈血および脾細胞 NK 活性測定方法



IV. 結 果

1. 健常人, 良性疾患および消化器癌患者におけるNK活性: 健常人11名, 良性疾患患者22名, 消化器癌患者60名における末梢血リンパ球のNK活性を測定しE:T比は20:1および40:1で検討した(表1)。その結果E:T比20:1において健常人のNK活性は53.7±17.5%であった。良性疾患群では47.4±14.2%とやや低下していたが両者間に有意の差はなかった。消化器癌患者では, 30.0±16.7%と健常人に比べ有意(p<0.001)に, 低下していた。またE:T比を40:1にしても健常人68.2±14.3%に比べ, 良性疾患群では57.8±14.0%と有意差はないが消化器癌患者では36.3±16.0%と有意(p<0.001)に低値であった。すなわち消化器癌患者の末梢血リンパ球のNK活性は健常人に比較して有意に低かった。

2. 各種消化器癌別にみたNK活性: 消化器癌患者60例(胃癌32例, 食道癌20例, 大腸癌4例, 膵臓癌3例, 肝臓癌1例)をA:胃癌群, B:食道癌群, C:その他に分けE:T比20:1および40:1でNK活性を測定した(図2): 対照群として健常人と良性疾患群を合わせたグループのNK活性を用いた。E:T比20:1においては胃癌群30.5±18.5%, 食道癌群

29.7±14.9%, その他30.9±14.4%と各群において有意差はみられなかったが対照群の49.5±15.4%と比較すると各群とも対照群より有意(p<0.001)に低値であった。E:T比40:1においても胃癌群37.7±17.5%, 食道癌群36.2±14.5%, その他34.3±13.7%と各群とも対照群61.3±14.7%より有意(p<0.001)に低かった。

3. 癌の組織学的進行度別にみたNK活性: 胃癌の進行度(stage)別に末梢血リンパ球のNK活性を検討した(図3)。stage IにおけるNK活性は43.6±12.7%であり対照群(健常人と良性疾患群を合わせた群)のNK活性49.5±15.4%より低い傾向(p<0.05)にあった。またstage IIは34.1±24.9%であり, stage IIIは26.0±15.2%, stage IVは22.1±16.4%とstageが進むにつれNK活性が低下する傾向がみられた。食道癌についても検討したが同様に, stageの進行とともにNK活性の低下がみられた。すなわち胃癌, 食道癌患者のNK活性はstageが進行するにつれ, 低下する傾向がみられた。つぎに胃癌について進行度を決定する因子別にNK活性を検討した(図4)。まずリンパ節転移, とNK活性との関係についてみると, n(-)群でNK活性は30.4±21.2%, n₁(+)群で28.5±16.3%,

表1 健常人および良性疾患, 消化器癌患者におけるNK活性の比較

	NK 活 性 ¹⁾	
	E:T ²⁾ =20:1	E:T=40:1
健常人 (n=11)	53.7±17.5 ^{a)}	68.2±14.3 ^{a)}
良性疾患患者 (n=22)	47.4±14.2 ^{b)}	57.8±14.0 ^{b)}
消化器癌患者 (n=60)	30.0±16.7 ^{c)}	36.3±16.0 ^{c)}

1) Mean±SD (%) 2) Target cell: K562
 a) vs b) P:N.S., d) vs e) P:N.S. (N.S., Not Significant)
 a) vs c) P<0.001 d) vs f) P<0.001

図2 各消化器癌患者におけるNK活性

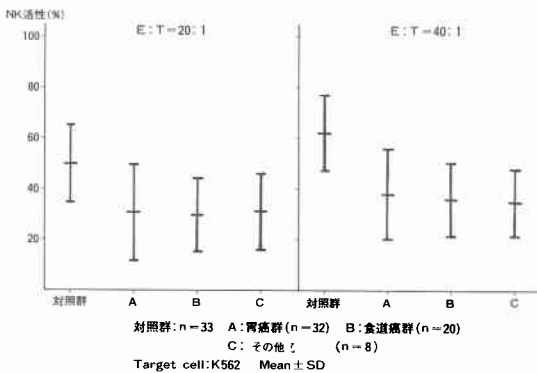


図3 胃癌の進行度別にみたNK活性

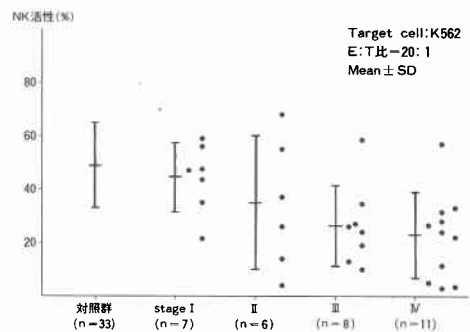
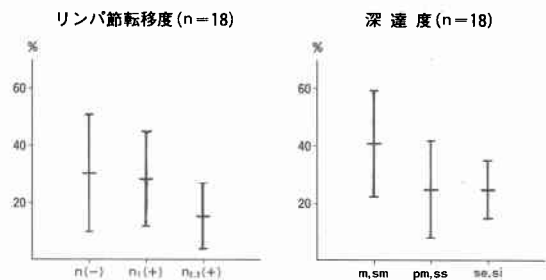


図4 胃癌のリンパ節転移度および深達度とNK活性との関係



n_{2,3} (+)で14.8±11.3%とリンパ節転移が1群, 2群, 3群へと進むにつれNK活性の低下がみられた。深達度との関係についてはm, sm群では40.8±18.8%と健常人と有意差はなかったがpm, ssでは24.2±16.6%, se, siでは23.8±10.0%でありpmを越えて深達度が進んだ群ではNK活性が低下していた。すなわち胃癌の進行度を決定する因子の中でリンパ節転移および深達度が進んだ例ではNK活性は低下していた。

4. 脾摘例における脾静脈血および脾細胞のNK活性：脾摘を行った胃癌患者8例と良性疾患患者（門脈圧亢進症患者）3例の末梢血リンパ球, 脾静脈血リンパ球および脾細胞のNK活性を測定し両者を比較検討した(表2)。門脈圧亢進症患者においては脾静脈リンパ球のNK活性が最も高く66.4±14.0%であり、ついで脾細胞65.9±20.6%、末梢血リンパ球59.7±13.3%であったが有意差はなかった。胃癌群においては脾細胞>脾静脈血>末梢血の順に高く、それぞれ38.2±11.2%, 33.2±10.3%, 27.3±9.6%であり脾細胞NK活性が末梢血リンパ球のNK活性より高い傾向(p<0.05)にあった。また Effector cellの採取部位にかかわらず良性疾患群のNK活性が胃癌群より高かった。

表2 ヒト末梢血リンパ球, 脾静脈血リンパ球および脾細胞のNK活性

effector cell	NK 活性 ¹⁾	
	良性疾患患者 ²⁾ (n=3)	胃癌患者 (n=8)
末梢血リンパ球	59.7±13.3 ^{a)}	27.3±9.6 ^{c)}
脾静脈血リンパ球	66.4±14.0 ^{b)}	33.2±10.3 ^{d)}
脾細胞	65.9±20.6 ^{e)}	38.2±11.2 ^{f)}

Target cell: K562 E:T比=20:1
 1) Mean ± SD (%) 2) 門脈圧亢進症患者
 a) v s d) P<0.001 d) v s f) <0.05
 b) v s e) P<0.001 c) v s f) P<0.01

図5 PHA 幼若化反応および ConA 刺激反応とNK活性との相関

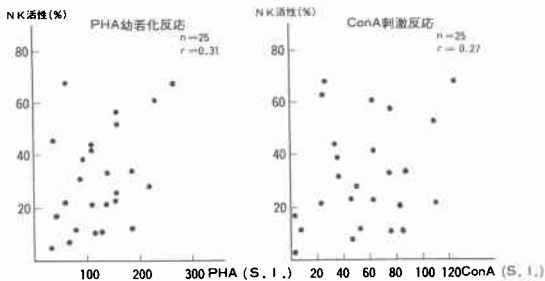
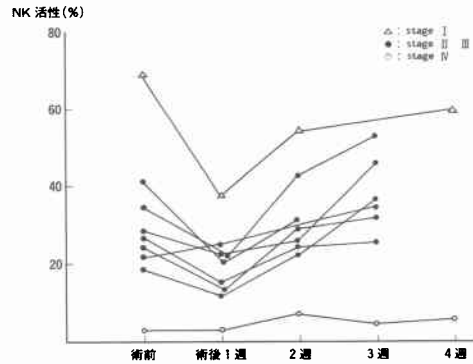


図6 胃癌患者における術後の末梢血リンパ球NK活性の変動



5. リンパ球幼若化率とNK活性の相関：消化器癌患者21名においてPHA 幼若化反応およびCon A 刺激反応と末梢血リンパ球NK活性との相関を検討した(図5)。その結果PHA 幼若化反応とNK活性とは相関係数r=0.31であり、Con A 刺激反応とNK活性との相関係数はr=0.27であり、ともに有意の相関関係を認めなかった。

6. 術後の末梢血リンパ球NK活性の推移：胃癌患者9名について術前, 術後の末梢血リンパ球NK活性の変動をみた(図6)。各時期のNK活性は術前29.2±18.0%, 術後1週18.3±9.8%, 2週29.1±13.9%, 3週31.7±14.2%と術後1週で術前に比較してNK活性は低い傾向を示した。stage別ではstage I,II,IIIではNK活性は術後2~3週で回復する傾向がみられるがstage IVでは術前, 術後を通じ低値のままでありstageにより術後経過に差がみられた。

V. 考 察

正常人の未感作リンパ球が培養腫瘍細胞に対して細胞障害性に働く現象がTakasugiら²⁾によって1973年報告され、1975年Herberman³⁾やKiessling⁴⁾によりこの細胞障害活性を有する未感作リンパ球はnatural killer (NK) 細胞と命名された。従来NK細胞の定義は主として機能的なものであったが最近比重密度勾配遠心法により低比重分画に集まる一定の形態学的特徴をもった細胞として同定できるようになった⁸⁾¹²⁾¹³⁾。すなわち通常のリンパ球よりやや大型でギムザ染色にて薄く染色される細胞質と細胞質内アズール顆粒を特徴とする細胞でlarge granular lymphocyte (LGL) と呼称されるリンパ球群である。

NK細胞の腫瘍免疫における意義を考察する際最も

重要な点は、生体内における発癌や腫瘍増殖、転移などに対するNK細胞の機作を明らかにすることである。Welsh¹⁴⁾やHerberman¹⁵⁾は生体内におけるNK細胞の作用機作の一端を示す実験成績として、ヌードマウスではT cell欠損はあるがNK活性の高いマウスではNK活性の低いマウスに比べ自然発生腫瘍の発生率が低い点、腫瘍の自然発生はNK活性がピークを示す5~10週齢のマウスでは少なくNK活性が低下する高齢マウスに多い点をあげている。このことは、NK細胞が腫瘍発生に対して抗腫瘍性に作用することを示唆している。さらにTalmadge¹⁶⁾はNK活性を欠落したベージュマウスでは移植された腫瘍の増殖速度が正常マウスより速いこと、また正常マウスに比較してベージュマウスでは肺転移が多発すると報告している。高尾¹⁷⁾は⁶⁰Co 400rads全身照射の前処置を施したヌードマウスでは、NK活性が低値となり、可移植ヒト癌の浸潤や転移の発現が観察されたり、亢進することを報告している。これらの事実はNK細胞が移植された腫瘍の増殖と転移に関与していることを示唆している。

担癌患者のNK活性を検討するうえで臨床上重要な点はその結果が患者の診断、治療や予後の判定に役立つかどうかである。本研究では健康人および良性疾患患者を対照群として消化器癌患者のNK活性の臨床的意義を検討した。その結果、健康人および良性疾患患者に比較して消化器癌患者の末梢血リンパ球NK活性は有意に低下し臨床的にも担癌状態でのNK活性の低下が認められた。各種消化器癌別の検討においておのおの群での有意差は認められなかったが、各臓器での癌の進行度判定における特殊性を考えると免疫学的反応性の違いが存在すると思われるので同列には論じられないかもしれない。担癌患者におけるNK活性に関する報告は数多く、それぞれの成績も若干異なっている。すなわちTakasugi¹⁸⁾やPross¹⁹⁾は正常人に比較して担癌患者のNK活性は低下していると述べ、Peter²⁰⁾は有意の差は認めなかったと述べている。この相違はNK活性測定方法の違いによるもので用いた標的細胞の種類により異なった傾向を示すのではないかと考えられる。今回、標的細胞としてK562細胞を用いたが消化器癌由来の培養細胞を用いた検討も必要と思われる。

癌の進行度とNK活性について検討した結果、stageが進むにつれ低下することが示唆された。Pross¹⁹⁾によると所属リンパ節転移を認める患者群でNK

活性の著明な低下を認めている。田中²¹⁾は早期胃癌患者においてもNK活性が有意に低かったと報告し、遺伝的にNK活性が低い人に胃癌が発生している可能性や早期胃癌患者にNK細胞に対する抑制因子が存在する可能性があるとして述べている。さらにNK活性の低値は機能的な抑制によるものではなく、前駆細胞を含めたNK細胞の絶対数が生来乏しいことに起因するのではないかと述べている。本研究においてもstageを規定する因子に検討してみると、リンパ節転移度と深達度では、いずれもリンパ節陽性群や深達度が進んだ群でNK活性の低下がみられ、臨床的に腫瘍の増殖、浸潤に伴うNK活性の低下が示唆された。

ところで胃癌患者における脾摘の功罪を考察する場合、脾細胞の免疫能を検討することは重要と思われる。脾臓には胚中心を囲む濾胞域に分布するB cell、マクロファージ、赤血球やその他の骨髄系細胞と、動脈周囲リンパ組織鞘に分布するT cellが存在する。最近NK細胞に対するモノクローナル抗体を利用して、NK細胞が脾の濾胞域に分布していることが判明し、NK細胞がB cellの分化へ何らかの干渉を行っていることが示唆されている²²⁾。本研究では胃癌症例のうち脾摘を行った患者と、対照として門脈圧亢進症にて脾摘を行った患者について脾細胞NK活性を測定し、末梢血リンパ球および脾静脈血リンパ球のNK活性と比較検討した。その結果effector cellの採取部位にかかわらず、胃癌患者のNK活性が門脈圧亢進症患者より有意に低かった。また胃癌群においてeffector cell別にみると脾細胞NK活性が末梢血リンパ球のNK活性より高い傾向があった。stageが一定の条件下で今後検討を重ねるべきであろう。佐治²³⁾はラットにおける脾摘の功罪についての検討の中で担癌各時期において脾細胞NK活性は腫瘍移植後2日目まで有意に低下し、7日目まで有意に増加し、14日目に有意に低下する2峰性がみられたと述べ、他の免疫学的パラメーターにおいても同様の免疫活性がみられたことから脾細胞は担癌初期と末期に免疫抑制的に働き、中期には免疫活性増強に働く可能性があるとして推測している。ヒト癌と実験動物腫瘍系とは必ずしも同じ免疫反応を示すとは限らないがいずれにしても臨床的に脾摘の正しい適応の決定には自己の癌に対して生体が何らかの免疫反応を起こしているかどうか、すなわち免疫学的見地から検討する必要があると考えられる。

免疫学的パラメーターとしてのNK活性の意義も臨床上検討すべきであるが、今回のT cell系の

mitogenであるPHAとCon Aに対するリンパ球幼若化反応と消化器癌患者末梢血リンパ球NK活性との相関性を検討したが、いずれも有意の相関を認めなかった。NK活性はPHAやCon Aに対するリンパ球幼若化反応よりも腫瘍に対する直接的な細胞障害性を検出しようと考えられ、癌の進行度や治療効果をよく反映しうる可能性があると考えられる。西条²⁴⁾は癌患者の化学療法の治療効果との相関においてNK活性の方がPHA幼若化反応より有用であったと報告している。また狩野²⁵⁾はNK活性の経時的測定がOK-432などの免疫増強剤の有効な投与方法を決定する上で役立つと述べている。この様に消化器癌患者の予後を推定するうえで、NK活性の経時的測定は免疫学的パラメーターとして重要と考えられる。

手術侵襲のNK活性におよぼす影響について、胃癌患者における術前術後を通じたNK活性の変動を検討したところ、術後1週間のNK活性の低下は手術侵襲による影響が考えられたが、stage I, II, IIIにおいては、術後2～3週よりNK活性の回復が徐々にみられた。しかしながらstage IVでは低値のままであり、癌の進行度により術後経過に差があることが判明した。stage IVでNK活性が低値に持続する傾向があるのはNK細胞に対するサブレッサー細胞²⁶⁾や活性化マクロファージの影響、さらに血清中の抑制因子²⁷⁾による可能性が考えられ今後検討すべき課題である。一方田中²⁸⁾は開腹術、開胸術別に患者のNK活性を比較検討したが、開胸術の場合NK活性の抑制が術後長期間続いたと報告している。浜井²⁹⁾は実験的に開胸術では開腹術に比べ有意に腫瘍の増殖転移を促進することを指摘しており、その意味では開胸術は開腹術の数倍の侵襲であると述べている。癌に対する免疫学的監視機構の存在を考える時、手術侵襲によるNK活性の低下は他の細胞性免疫低下とともに術後の再発や転移に関与することが示唆される。この点からもNK活性の臨床的意義は大きいと言えよう。

VI. 結 論

消化器癌患者を主にNK活性の測定を行い以下の結論を得た。

- 1) 末梢血リンパ球NK活性は対照の健常人に比較して良性疾患群では有意差はなく、消化器癌患者では有意 ($p < 0.001$) の低下がみられた。臓器別には有意差は認められなかった。
- 2) 胃癌においてNK活性は、stage, リンパ節転移、浸深度などが進むにつれ、低下する傾向がみられた。

- 3) 脾摘を行った胃癌患者と門脈圧亢進症患者において脾細胞NK活性の検討を行った結果、末梢血リンパ球同様、脾細胞にも胃癌群でNK活性の有意 ($p < 0.01$) の低下がみられた。

- 4) 胃癌症例においてPHA, Con Aによる幼若化反応と末梢血リンパ球NK活性とは有意の相関を認めなかった。

- 5) 胃癌症例において術前、術後を通じて末梢血リンパ球NK活性を測定すると、stageに関係なく術後1週目はNK活性の低下がみられ、手術侵襲によるNK活性の抑制がみられた。術後2週以降、stage I, II, IIIでNK活性は回復する傾向にあったがstage IVでは低値のままであり、癌の進行度により術後経過に差があった。

本論文の要旨は第43回日本癌学会総会(福岡)において報告した。

文 献

- 1) Burnet FM: The evolution of bodily defence. *Med J Aust* 2: 817-821, 1963
- 2) Takasugi M, Mickey MR, Terasaki PI: Reactivity of lymphocytes from normal person on cultured tumor cells. *Cancer Res* 33: 2898-2902, 1973
- 3) Herberman RB, Nunn ME, Lavin DH: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *Int J Cancer* 16: 216-229, 1975
- 4) Kiessling R, Klein E, Wigzell H: "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* 5: 112-117, 1975
- 5) Rosenberg EB, McCoy JL, Green SS et al: Destruction of human lymphoid tissue-culture cell lines by human peripheral lymphocytes in Cr-release cellular cytotoxicity assays. *J Natl Cancer Inst* 52: 345-352, 1974
- 6) Herberman RB, Oldham RK: Problems associated with study of cell-mediated immunity to human tumors by microcytotoxicity assays. *J Natl Cancer Inst* 55: 749-753, 1975
- 7) Minato N, Bloom BR, Jones C et al: Mechanism of rejection of virus persistently infected tumor cells by athymic nude mice. *J Exp Med* 149: 1117-1133, 1979
- 8) Timonen T, Saksela E, Ranki A et al: Fractionation, morphological and functional characterization of effector cells responsible for

- human natural killer activity against cell-line targets. *Cell Immunol* 48 : 133—148, 1979
- 9) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約。東京，金原出版，1979
 - 10) 食道疾患研究会編：食道癌取扱い規約。東京，金原出版，1976
 - 11) 辻 公美：比重遠心法によるリンパ球の分離。日本免疫学会編。免疫実験操作法 A, 金沢, 1975, p443
 - 12) Kumagai K, Itoh K, S Uzuki R et al: Studies of murine large granular lymphocytes. I. Identification as effector cell in NK and K cytotoxicities. *J Immunol* 129 : 388—394, 1982
 - 13) Itoh K, Suzuki R, Umezū Y et al: Studies of murine large granular lymphocytes. II. Tissue, strain and age distributions of LGL and LAL. *J Immunol* 129 : 395—400, 1982
 - 14) Welsh RM: Mouse natural killer cells: Induction specificity and function. *J Immunol* 121 : 1631—1635, 1978
 - 15) Herbermann RB, Holdon HT: Natural killer cells as antitumor effector cells. *J Natl Cancer Inst* 62 : 441—445, 1979
 - 16) Talmadge JE, Meyers KM, Prieur D et al: Role of natural killer cells in tumor growth and metastasis, C57BL/6 normal and beige mice. *J Natl Cancer Inst* 65 : 929—935, 1980
 - 17) 高尾尊身：ヌードマウスを用いたヒト胃癌の悪性増殖能に関する研究—とくに悪性増殖能に関与する因子と肺転移株の作成について—*医研究* 54 : 78—105, 1984
 - 18) Takasugi M, Micky MR, Terasaki PI: Decline of natural nonselective cell-mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. *Cancer Res* 37 : 413—418, 1977
 - 19) Pross HF, Baines MG: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumor targets. I. The effect of malignant disease. *Int J Cancer* 18 : 593—604, 1976
 - 20) Peter HH, Pavie-Fischer J, Fridman WH: Cell mediated cytotoxicity in vitro of human lymphocytes against actissue culture melanoma cell line (IGR3). *J Immunol* 115 : 539—548, 1975
 - 21) 田中義憲, 青地 晟, 細川友秀ほか：胃癌患者における natural killer 活性。医のあゆみ 111 : 438—441, 1979
 - 22) Si L, Whiteside TL: Tissue distribution of human NK cells studied with anti Leu-7-monoclonal antibody. *J Immunol* 130 : 2149—2155, 1983
 - 23) 佐治董豊, 杉山保幸, 宮喜 一ほか：担癌生体における脾臓の功罪に関する実験的研究。日外会誌 84 : 179—185, 1983
 - 24) 西條長宏：ヒト末梢リンパ球 Natural killer 活性の分析と原発性肺癌, 転移性肺腫瘍における変動。日癌治療会誌 15 : 362—374, 1980
 - 25) 狩野庄吾：がんとNK細胞。臨免疫 12 : 826—832, 1980
 - 26) 藤本重義：担癌生体における抑制性 T 細胞。代謝 16 : 1853—1861, 1979
 - 27) 松田好史, 本木宏昭, 石田名香雄ほか：担癌マウス血清中に見出された免疫抑制活性を示す酸性蛋白。医のあゆみ 102 : 747—749, 1977
 - 28) 田中紀章, 吉原久司, 小野 稔ほか：手術侵襲のNK活性に及ぼす影響。日外会誌 84 : 203—210, 1983
 - 29) 浜井雄一郎：開胸術の腫瘍増殖に及ぼす影響に関する実験的研究。第2編。腫瘍細胞静脈内接種における影響について。広島医 24 : 263—277, 1976