

胃癌患者におけるヒト胸管リンパ球の腫瘍認識と Interleukin-2 による killer 細胞誘導の検討

藤田学園保健衛生大学第2病院外科

永井 研治 松本 純夫 杉本 辰雄 沓名 哲治
水野 照久 水野 有朋 三好ひとみ 角村 寿久
野本信之助 吉崎 聰

TUMOR RECOGNITION OF THORACIC DUCT LYMPHOCYTES AND LYMPHOKINE-ACTIVATED KILLER CELL (LAK) INDUCTION BY INTERLEUKIN-2 IN GASTRIC CANCER PATIENT

Kenji NAGAI, Sumio MATSUMOTO, Tatsuo SUGIMOTO, Tetsuji KUTSUNA,
Teruhisa MIZUNO, Yuuhou MIZUNO, Hitomi MIYOSHI, Yoshihisa TSUNOMURA,
Shinnosuke NOMOTO and Satoshi YOSHIZAKI

Department of Surgery, The 2nd Teaching Hospital, School of Medicine,
Fuiita Gakuen Health University

進行胃癌患者より胸管リンパ球 (TDL) を得、末梢血リンパ球 (PBL) と比較し Interleukin-2 (IL-2) 添加培養前後での腫瘍細胞に対する細胞障害および亜群の変化を検討した。Fresh TDL は殺細胞性リンパ球を有していなかった (Target が PLC の場合、Effector/Target (E/T) 比100:1で1.1±1.1の% Lysisを示した) が、粗 IL-2添加培養にて PBL と同様 allogeneic tumor に対して強い細胞障害性を示した (Target: PLC, E/T 比100:1で52.3±3.7の% Lysisを示した)。亜群をみると OKT8⁺, OKT11⁺, OKIa1⁺, Leu7⁺, Leu11⁺細胞が増加した。大量の TDL を得られることより臨床応用への可能性が示唆された。

索引用語: 胸管外瘻, 胸管リンパ外瘻, 胸管リンパ球, インターロイキン-2 (IL-2), Lymphokine-activated killer cell (LAK)

1. はじめに

胸管は各種臓器のリンパの集合で、腸管局所免疫の立場からみると粘膜固有層で抗原と接触し刺激を受けたリンパ球が腸管膜リンパ節を経由して鎖骨下静脈、心臓から全身へ再循環する経路である。そのため胸管リンパ球はなんらかの情報を持っていると考えられる。われわれは、かねてからヒト胸管リンパの性状について報告してきたが^{1)~3)}、消化器癌患者の場合、胸管リンパ液中に癌細胞に接した胸管リンパ球 (Thoracic duct lymphocytes 以下 TDL と略す) を散見する事実⁴⁾から、粘膜面や転移リンパ節にて癌細胞の情報

を獲得したリンパ球が流れているものと推定される。そこでわれわれは進行胃癌の患者に胸管外瘻を増設し TDL を採取、末梢血リンパ球 (peripheral blood lymphocytes 以下 PBL と略す) とともに亜群を検索し、Interleukin-2 (以下 IL-2 と略す) 添加培養で腫瘍細胞に対する障害活性を有する亜群を増加させえるか否かを検討し臨床応用への可能性を追求し、興味ある知見を得たので報告する。

2. 対象および方法

1. 対象

今回対象とした患者は75歳女性で1983年8月11日胃癌にて胃全摘術 (R 2) を受けていた。

術後診断: 占居部位 A, Borrmann II 型腫瘍
So, Po, Ho, No,

<1985年9月11日受理> 別刷請求先: 永井 研治
〒454 名古屋市中川区尾頭橋3-6-10 藤田学園
保健衛生大学第2病院外科

病理組織学的診断：組織型 tub 1, 深達度 pm, n(0), ly (1), v (0), scirrhous, INF-β (以上の診断は、すべて胃癌取扱い規約に従った。)

局所再発が疑われたので1984年11月26日診断の目的でウィルヒョウリンパ節生検を行うとともに左鎖骨上窩に胸管外瘻を増設した。

2. 方法

A) ヒト胸管リンパの採取は著者らの既報の方法に従った^{1)~4)}。

B) 腫瘍細胞：実験に以下の腫瘍を標的細胞として用いた。

K-562：Natural killer cell (以下NKと略す) 感受性のある Myeloid leukemia cell line であり、中外製薬研究所より分与を受けた。

PLC：ヒト肝癌細胞から cell line 化されたものであり、慶大外科学教室に保有されたものの分与を受けた。NK 抵抗性である。

KATO III：胃癌の cell line で PLC と同様 NK 抵抗性であり、これも慶大外科より分与を受けた。

K-562, PLC, KATO III, は Complete medium (以下 CM と略す) 中に 5×10^4 /ml 浮遊, 37°C, 5%CO₂ 加気中, 温度100%にて培養し, 3-4日ごとに新鮮培地を加え, また1週ごとに継代した。

C) 培養液 (Complete medium, CM)

0.5mM non-essential amino acids, 5mM sodium pyruvate solution, 5×10^{-5} M 2-mercaptoethanol, 2 mM L-glutamine (M.A. Bioproducts), 100μg/ml streptomycin, 100u/ml penicillin (Flow Laboratories) を添加した10% Fetal Calf Serum (以下 FCS と略す) 加 RPMI1640 (M.A. Bioproducts) を用いた。

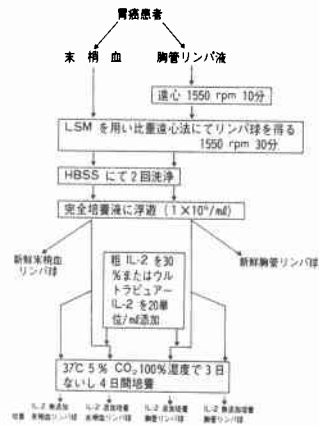
D) effector の調整 (図1)

1) Fresh PBL：末梢血を Hanks' Balanced Salt Solution (以下 HBSS と略す, Grand Island Biological Company) にて希釈, 次に Lymphocyte Separation Medium (以下 LSM と略す, Biotics) を用い比重遠沈法にてリンパ球を得⁵⁾, HBSS にて2回洗浄後 CM で 1×10^6 /ml に調節しこれを Fresh PBL とした。

2) Fresh TDL：胸管リンパ液を遠沈(1550rpm, 10 min.)し, その沈査を HBSS に浮遊させ, PBL と同様の操作にてリンパ球を得, HBSS にて2回洗浄後 CM で 1×10^6 /ml に調整これを Fresh TDL とした。

3) Cultured PBL および TDL：FCS による影響⁶⁾⁷⁾をみるため, Fresh PBL および TDL の CM のみ

図1 方法



で3-4日間培養 (37°C, 100%湿度, 5%CO₂) したものを IL-2-activated PBL, TDL に対するコントロール群として用いた。

4) IL-2-activated PBL および TDL：健康人から得た PBL を 1% Phytohemagglutinin P (以下 PHA-P と略す, DIFCO Laboratories) 添加 CM にて 5×10^5 /ml に調整これを48時間培養し, その上澄みを粗 IL-2 として用いた⁸⁾。Fresh PBL および TDL に上記の粗 IL-2 を 30%v/v 添加し 3-4 日間培養後それらを IL-2-activated PBL および TDL とした。

また一部に精製された IL-2 (Ultrapure Interleukin-2, Genzyme, Boston Massachusetts) を用いた。その場合 20units/ml 添加した。

E) リンパ球細胞障害性の判定：4時間⁹⁾Cr release assay を用いた⁹⁾。E/T 比 5~200:1 の細胞混合液とし 37°C 100%湿度 5%CO₂ で4時間反応させた。上澄みを一定量栄研チューブにとり, それぞれの⁵¹Cr 放射線活性を γ-scintillation counter で計測し以下の式で %Lysis を求めた。

$$\%Lysis = \frac{[(\text{Experimental release} - \text{Spontaneous release}) / (\text{Maximum release} - \text{Spontaneous release})] \times 100}$$

F) リンパ球 subpopulation 解析

モノクローナル抗体に Ortho-mune OK シリーズ^{9)~11)}, OKT3 (mature T cell), OKT4 (T-helper/inducer), OKT6 (Thymocyte), OKT8 (T-suppressor/cytotoxic), OKT9 (activated T cell), OKT10 (immature, activated T cell), OKT11 (peripheral T cell), OKM1 (monocyte, null cell, granulocyte), OKIa1 (B cell, activated T cell, monocyte),

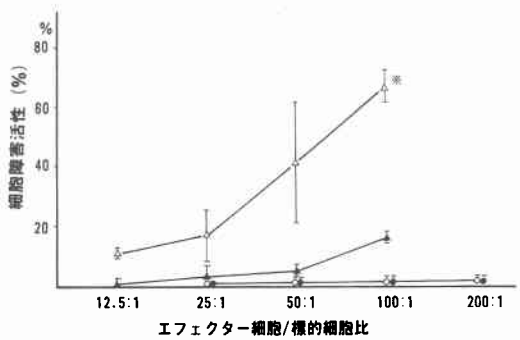
および Becton Dickinson の Leu 7 (K+NK, T suppressor/cytotoxic), Leu11 (NK) を用いてフローサイトメトリー法にて亜群決定⁹⁾を行った。

結果

1) 担癌患者の Fresh PBL および TDL の Killer 活性 (図 2)

Target である PLC は NK 抵抗性であり Fresh PBL および TDL は PLC に対して %Lysis が E/T 比

図 2 新鮮末梢血リンパ球および新鮮胸管リンパ球の細胞障害性



○ 標的細胞: PLC. エフェクター細胞: 新鮮末梢血リンパ球
● 標的細胞: PLC. エフェクター細胞: 新鮮胸管リンパ球
▲ 標的細胞: K562. エフェクター細胞: 新鮮末梢血リンパ球
△ 標的細胞: K562. エフェクター細胞: 新鮮胸管リンパ球

* P < 0.001 新鮮胸管リンパ球に対する危険率

標的細胞 PLC は, NK 抵抗性のヒト肝癌細胞の継代細胞株である。K562は NK 感受性の白血病細胞である。

PLC に対して新鮮末梢血リンパ球, 新鮮胸管リンパ球とも, 細胞障害性を示さなかった。K562 に対しては, 新鮮末梢血リンパ球は新鮮胸管リンパ球に比べ高い殺細胞性を示した。

表 1 IL-2添加培養前後での末梢血リンパ球および胸管リンパ球の亜群変化

Table with 5 columns: Monoclonal antibody, Fresh peripheral blood lymphocytes, IL-2 added culture peripheral blood lymphocytes, Fresh thoracic lymphocytes, IL-2 added culture thoracic lymphocytes. Rows include patient IDs like OKT 3, OKT 4, etc.

IL-2添加培養にて末梢血リンパ球, 胸管リンパ球とも OKT8+, OKT11+, OKIa1+, Leu7+, Leu11+細胞が増加した。

100 : 1 で, それぞれ 0.4 ± 1.3, -1.6 ± 1.8 で両者とも, 細胞障害性を示さなかった。また胃癌細胞 KATO III は NK 抵抗性であり PLC と同様の結果を得た。K562 は NK 感受性であり Fresh PBL は E/T 比 100 : 1 で 66.2 ± 3.7, Fresh TDL は E/T 比 100 : 1 で 16.2 ± 0.8 の %Lysis を示した。

Fresh PBL および TDL の subpopulation を表 1 に示したが, NK を識別する Leu11 をみると PBL では Leu11 陽性細胞 10.4%, TDL では 0.8% であった。当教室にて胸管リンパ外嚢を増設した患者の診断および

表 2 新鮮末梢血リンパ球および胸管リンパ球の亜群の差異

Table with 5 columns: Patient, Cancer type, Fresh peripheral blood lymphocytes, Fresh thoracic lymphocytes. Rows include patient IDs and their respective lymphocyte counts for various markers.

新鮮胸管リンパ球は OKM1+, Leu7+, Leu11+ の亜群が少なく末梢血リンパ球と比較すると OKT4+ 細胞が多く OKT8+ 細胞が少なかった。したがって OKT4/OKT8 比は, 胸管リンパ球の方が高かった。末梢血 T 細胞と反応する OKT11 をみると胸管リンパ球の約 80% 以上が T 細胞であった。

表 3 IL-2添加培養末梢血リンパ球の LAK 活性

標的細胞: PLC

Table showing LAK activity for PLC target cells. Columns: E/T ratio, Fresh peripheral blood lymphocytes, IL-2 added culture peripheral blood lymphocytes, IL-2 added culture thoracic lymphocytes.

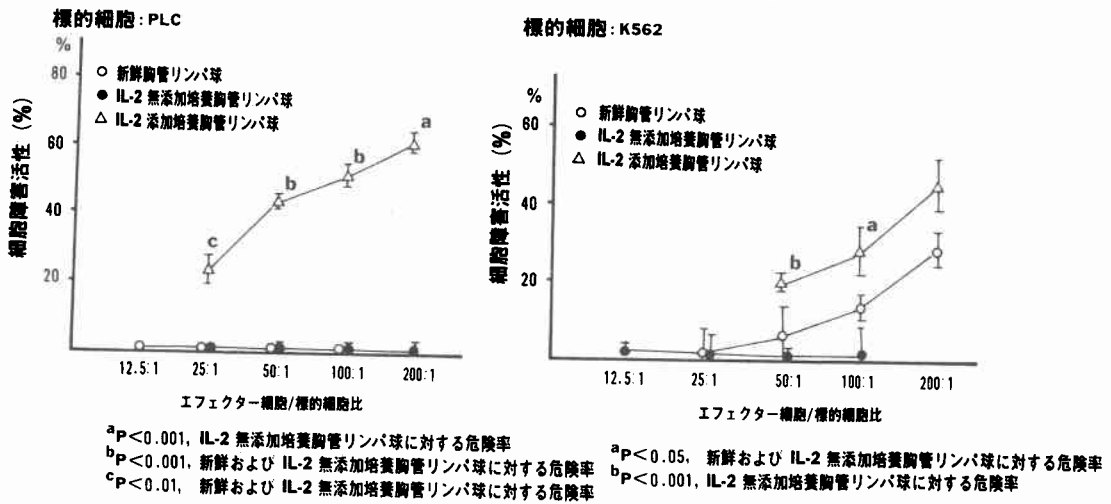
標的細胞: K562

Table showing LAK activity for K562 target cells. Columns: E/T ratio, Fresh peripheral blood lymphocytes, IL-2 added culture peripheral blood lymphocytes, IL-2 added culture thoracic lymphocytes.

IL-2 添加培養末梢血リンパ球は両標的細胞に対して新鮮および IL-2 無添加培養末梢血リンパ球に比べ強いキラー活性を示した。

IL-2 は粗 IL-2 を用いた。

図3 IL-2添加培養胸管リンパ球のLAK活性



新鮮胸管リンパ球は、標的細胞 PLC に対してキラー活性を有せず、K562に対しても軽度のキラー活性しか示さなかった。IL-2添加培養より両標的細胞に対して殺細胞性が増強した。IL-2は粗 IL-2を用いた。

Fresh PBL, TDL の亜群を表 2 に示した。Fresh TDL は、OKT6⁺, OKT9⁺, OKM1⁺, Leu7⁺, Leu11⁺の亜群が少なく PBL と比較すると OKT4⁺細胞が多く OKT8⁺細胞が少なかった。したがって OKT4/OKT8 比は PBL より TDL が高かった。このように Fresh TDL には NK がほとんど存在していないことが明らかとなった。

2) PBL および TDL の Lymphokine activated killer cell (以下 LAK と略す) 誘導について

IL-2-activated PBL はすべての Target (PLC, K562, KATO III) に対して高い殺細胞性を示した(表 3)。

IL-2-activated TDL も図 3 に示すようにすべての Target に対して高い細胞障害性を示した (E/T 比 100:1 の場合 PLC に対しては 52.3±3.6, K-562 に対しては 38.2±6.4 の %Lysis を示した)。

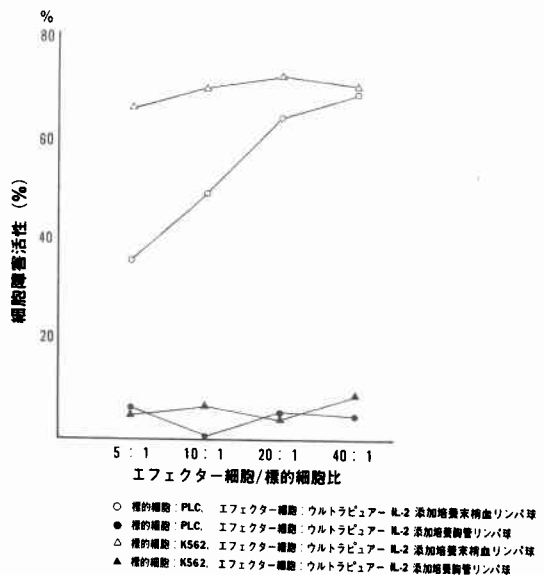
このように IL-2-activated PBL および TDL 共 allogeneic tumor に対して強い細胞障害性を有していることが明かとなった。

IL-2添加培養による亜群の変化をみると(表 1), PBL, TDL とも OKT8, OKT11, OKIa1, Leu7, Leu11 陽性細胞の増加がみられ、その変動は TDL の方が著名であった。また Fresh TDL には OKT9, OKM1, Leu7, Leu11 陽性細胞が少ないが IL-2添加培養後はそれぞれ 73.9%, 15.6%, 3.1%, 14.9% 陽性となってい

る。

3) 精製された IL-2 (Ultrapure IL-2) による LAK

図 4 ウルトラピュア-IL-2による末梢血リンパ球、胸管リンパ球の活性化



同対象患者の新鮮末梢血リンパ球、新鮮胸管リンパ球にウルトラピュア IL-2 を添加して活性化をみた。新鮮末梢血リンパ球はウルトラピュア IL-2 により活性化されたが、新鮮胸管リンパ球はまったく活性化されなかった。

誘導について

Ultrapore IL-2ではPBLは活性化されたが、TDLの活性化はほとんど認められず、%LysisはTarget PLCの場合、E/T比40:1で4.9%とmediumのみで培養したCultured TDLとの間に有意の差を認めなかった(図4)。

4) 長期胸管リンパ drainage による Leu7, Leu11陽性細胞の変動

drainage直後、2週間、および3週間後のLeu7, Leu11陽性細胞を検索したところ(表4)、増加する傾向であったが、その変動はわずかであった。

5) 胸管リンパ液中のリンパ球数

胸管リンパ液中のリンパ球数は、患者の状態によりかなり変化するが、平均すると $1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 程度存在した(表5)。

6) 写真1は、ヒト肝癌細胞PLCに胆癌患者のFresh PBLおよびTDLを反応させた時の顕微鏡写真である。左下PBLは腫瘍細胞に一部接着している像を認めるだけであるが、右下TDLはPBLに比べかな

り多くのリンパ球が腫瘍細胞に接着している。

考 察

Fresh TDLは表2に示したようにOKT6⁺、

表4 長期胸管リンパドレナージによるLeu7, Leu11陽性細胞の変動

	ドレナージ直後	2週間後	3週間後
Leu 7 (%)	1.0	2.4	2.2
Leu 11 (%)	0.8	0.9	1.2

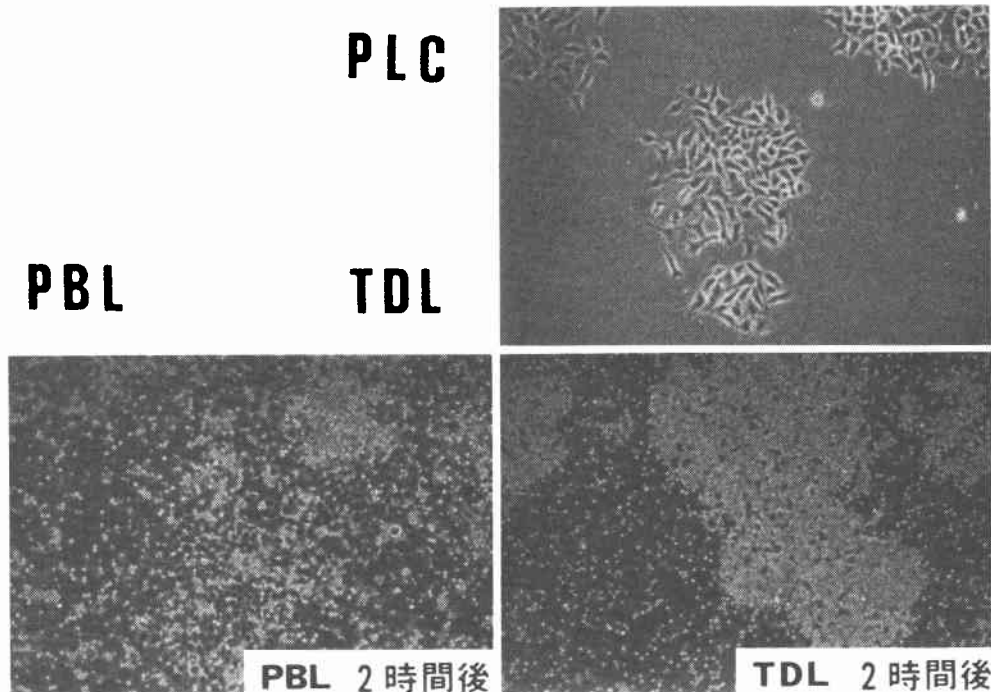
長期胸管リンパ液をドレナージすると、わずかではあるが、Leu7⁺, Leu11⁺細胞が増加した。

表5 胸管リンパ液中のリンパ球数

患者	診 断	リンパ球数/mm ³
1	胃 癌	1000
2	骨髄細胞	8000
3	胃 癌	13300
4	乳 癌	17100
5	胃 癌	2200

胸管リンパ液中のリンパ球数は、患者の状態によりかなり変動するが、平均すると $1 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 程度存在した。

写真 1



ヒト肝癌細胞PLCに胆癌患者の新鮮末梢血リンパ球、および新鮮胸管リンパ球を反応させた時の顕微鏡写真である。左下新鮮末梢血リンパ球は腫瘍細胞に一部接着している像を認めるだけであるが、右下新鮮胸管リンパ球は新鮮末梢血リンパ球に比べかなり多くのリンパ球が腫瘍細胞に接着している。

OKT9⁺, OKM1⁺, Leu7⁺, Leu11⁺の亜群が少なくPBLと比較するとOKT4⁺細胞が多くOKT8⁺細胞が少なかった。したがってOKT4/OKT8比はPBLよりTDLが高かった。このようにFresh TDLにはNKがほとんど存在していないことがわかったが、このためにNK感受性のあるK562に対して軽度の細胞障害性しか示さなかったと思われる。しかしながらOldhamらは、3-4週間胸管リンパ液のdrainageを続けるとNK細胞の割合が増加することを示した¹²⁾ので、当教室でもdrainage直後、2週間および3週間後のLeu7⁺ Leu11⁺陽性細胞を検索したところ(表4)、やはり増加する傾向であったが、その変動はわずかであった。PLC, KATO IIIはNK抵抗性であり、Fresh PBL, TDLともほとんどKiller活性を示さなかった。

写真1は既報でも述べている¹³⁾が、ヒト肝癌細胞PLCに担癌患者のFresh PBLおよびTDLを反応させた時の顕微鏡写真である。左下PBLは腫瘍細胞に一部接着している像を認めるだけであるが、右下TDLはPBLに比べかなり多くのリンパ球が腫瘍細胞に接着している。これはおそらくPLC細胞膜のアロ抗原または癌関連抗原を認識しているためと思われる。現段階までの検討ではFresh TDLは癌細胞に対して接着能は有しているが、何らかの形で活性化されていないければ細胞障害性を示さないと考えている。

しかしFresh TDLには腫瘍細胞に対するKiller細胞の前駆細胞が多数含まれていることが本検討からも判明してきたので細胞膜表面での反応成立機序を検索するのもこれからの課題の1つであると考えられる。

同対象患者に対して精製されたIL-2(Ultrapur IL-2)を用いた場合の細胞障害性の変化も検討した(図4)が、Ultrapur IL-2ではPBLは活性化されたが、TDLの活性化はほとんど認められず、%LysisはTarget PLCの場合、E/T比40:1で4.9%とmediumのみで培養したCultured TDLとの間に有意の差を認めなかった。Hemlerらは2週間以上抗原と接触していないリンパ球はIL-2 receptorをほとんど有せず、抗原と接触することで、IL-2 receptorは早期に出現し15~30時間でpeakに達するとした¹⁴⁾。RobbらはIL-2 receptorの数を明らかにし、静止期のPBLにはIL-2 receptorが細胞1個あたり200個と少なく、PHA刺激により増加することを証明した¹⁵⁾。すなわちTDLにはIL-2 receptorがほとんど存在せず何らかの形で感作しIL-2 receptorを出現させない限りIL-2には反応しないと推定される。粗IL-2にはIL-1, IL-2, インター

フェロンなどのインターロイキンやPHAが含まれており^{16)~18)}、それらの相互作用によりTリンパ球の活性化が行われるものと思われる。奥野らは、NK活性およびCytotoxic T Lymphocyte(以下CTLと略す)誘導能も低下しているページュマウス(C57BL/6-bg¹/bg¹)を用いて、その低いCTL誘導能をIL-1添加にて著明に回復させることを見出した。(ちなみにIL-2の効果はそれほど著明ではなかった)¹⁹⁾。すなわちまずTDLにIL-1, PHAが作用しCTLの誘導がおこなわれ⁵⁾²⁰⁾²¹⁾、次にIL-2 receptorを有したCTLからIL-2, インターフェロンによりさらに活性化され、LAKが誘導される^{16)~18)}という反応系が存在すると考えられる。

RosenbergらによればIL-2添加培養3日目にLAKが誘導され以後activityの変化はそれほど認められないとしている¹⁸⁾われわれも培養開始後3日ないし4日目で同様の細胞障害性の増強を認めた。活性化されたリンパ球のsubpopulationをみるとPBLとTDLでは同じような傾向を認めるものの、TDLはPBLに比べOKT8⁺, OKIa1⁺細胞が2倍ないし3倍の割合を占めTDL中のT細胞のほとんどが活性化されていると考えられる。

RazとLotanらによると種々の癌細胞の細胞膜には共通してlectin-like moleculesが存在し、glycoproteinにより癌細胞が凝集することから、癌細胞膜には共通してsugarbinding proteinが存在することを明らかにした²²⁾。そしてRosenbergらは、LAKがすべてのallogeneicおよびautologous tumorに対して強いcytotoxicityを示すのは癌細胞膜のunique lectin-like moleculesに対してnonimmunogenic recognitionにより癌細胞のみに作用するためとしている¹⁸⁾。またRosenbergらによってTDLよりLAKの誘導が報告されているが、彼らが対象としたのは非担癌患者である¹⁸⁾。われわれが対象としたのは担癌患者であり、自己の腫瘍で感作されたTDLはメモリーTDLとなりIL-2添加培養により、autologous tumorに対してIL-2-activated PBLよりも高いKiller活性を有する可能性があると思される。

胸管リンパ液の流出速度は当教室症例を平均すると、約1~2ml/kg/hで体重50kgの患者の場合1日1~2lのリンパ液がDrainageされる⁴⁾。またTDLはDrainage直後胸管リンパ液中に $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 程度存在している(表5)。またperipheral T cellと反応するOKT11をみると、TDLの約80%以上がT cellである

(表2). これをすべて活性化すれば大量の Killer 細胞を誘導することが可能である。

今回の報告では Autologous tumor に対しての細胞障害性を検討していないので、今後自己腫瘍および自己リンパ球、幼若化リンパ球に対する細胞障害性を検討することが一つの課題であると考えている。

またそれらが解決されれば、IL-2活性化リンパ球の臨床例への応用が検討され、消化器付属リンパ装置を中心とした消化管局所免疫機構における胸管の存在意義の一部が解明されると思われる。

まとめ

1. Fresh TDL は腫瘍細胞に対して接着能を有するが、殺細胞性は、ほとんど有してなかった。

2. Fresh TDL の中には OKT6⁺, OKT9⁺, OKM1⁺, Leu7⁺, Leu11⁺細胞が非常に少なかった。

3. Fresh TDL の中には LAK 前駆細胞が存在し、IL-2-activated PBL および TDL とも、allogeneic tumor に対して強い細胞障害性を示した。

4. IL-2添加培養により、PBL および TDL とも OKT8⁺, OKT11⁺, OKIa1⁺, Leu7⁺, Leu11⁺細胞が増加したが、その変動は TDL の方が著明であった。

5. 大量の TDL 患者から得ることができ、それらを活性化することにより、臨床応用への可能性が示唆された。

本研究の一部は文部省科研費による。本論文の要旨は第25回消化器外科学会において発表した。

文 献

- 1) 吉崎 聰：抗腫瘍剤のリンパ管内投与方法に関する実験的並びに臨床的検討。Chemotherapy 11 : 332-345, 1963
- 2) 島田信勝, 石井良治, 吉崎 聰ほか：リンパ系の検査。外科診療 6 : 991-1001, 1964
- 3) 島田信勝, 石井良治, 吉崎 聰ほか：リンパ管造影。附, 薬剤のリンパ管内投与。臨外 19 : 1629-1636, 1964
- 4) 吉崎 聰, 笠原正男：特集リンパと外科, 胸管リンパによる胃癌診断及び治療上の意義。外科診療 24 : 1797-1808, 1982
- 5) Strausser JL, Rosenberg SA : In vitro growth of cytotoxic human lymphocytes 1. Growth of cells sensitized in vitro to alloantigens. J Immunol 121 : 1491-1495, 1978
- 6) Golub SH, Golightly MG, Zielske JV : "NK-like" cytotoxicity of human lymphocytes cultured in media containing fetal bovine serum. Int J Cancer 24 : 273-283, 1979
- 7) Zielske JV, Golub SH : Fetal calf serum-induced blastogenic and cytotoxic response of human lymphocytes. Cancer Res 36 :

3841-3846, 1976

- 8) Alvarez JM, Silva A, Landazuri MO : Human T cell growth factor. J Immunol 123 : 977-983, 1979
- 9) Ortaldo JR, Sharrow SO, Timonen T et al : Determination of surface antigens on highly purified human NK cells by flow cytometry with monoclonal antibodies. Am Assoc Immunol 127 : 2401-2409, 1981
- 10) Zarling JM, Kung PC : Monoclonal antibodies which distinguish between human NK cells and cytotoxic T lymphocytes. Nature 288 : 394-349, 1980
- 11) Reinherz EL, Kung PC, Goldstein G et al : A monoclonal antibody reactive with the human cytotoxic/suppressor T cell subset previously defined by a heteroantiserum termed TH₂. J Immunol 124 : 1301-1307, 1980
- 12) Oldham RK, Forbes JT, Niblack GD : Natural killer activity in human thoracic duct lymphocytes. Proc Am Assoc Cancer Res 19 : 161, 1978
- 13) 松本純夫, 永井研治, 吉崎 聰ほか：ヒト胸管リンパ球のサブポピュレーションについて。リンパ学 7 : 113-115, 1984
- 14) Hemler ME, Brenner MB, Mclean JM et al : Antigenic stimulation regulates the level of expression of interleukin 2 receptor on human T cells. Immunology 81 : 2172-2175, 1984
- 15) Robb RJ, Munck A, Smith KA : T cell growth factor receptors. J Exp Med 154 : 1455-1474, 1981
- 16) Lotze MT, Rosenberg SA : In vitro growth of cytotoxic human lymphocytes III. The preparation of Lectin-free T cell growth factor (TCGF) and an analysis of its activity. J Immunol 126 : 2215-2220, 1981
- 17) Lotze MT, Grimm EA, Mazumder A et al : Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T cell growth factor. Cancer Res 41 : 4420-4425, 1981
- 18) Grimm EA, Matumder A, Zhang HZ et al : Lymphokine-activated killer cell phenomenon. J Exp Med 155 : 1823-1841, 1982
- 19) 奥野清隆, 高津聖志, 水落利明ほか：Beige マウス (bg^l/bg^l) におけるキラーT細胞低反応性の機構解析とインターロイキン1 (IL-1) による回復。日癌会41回総会記, 1981, 123.
- 20) 奥野清隆：Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2) を利用する抗腫瘍免疫療法の展望。日臨 41 : 176-182, 1983
- 21) Mazumder A, Grimm EA, Zhang HZ et al : Lysis of human solid tumors by autologous lymphocytes activated in vitro with Lectin. Cancer Res 42 : 913-918, 1982
- 22) Raz A, Lotan R : Lectin-like activities associated with human and murine neoplastic cells. Cancer Res 41 : 3642-3647, 1981