

宿題報告

## 胃がん患者における免疫抑制機序の解析と治療への応用

広島大学原医研外科

峠 哲 哉

### ANALYSIS OF IMMUNOSUPPRESSIVE MECHANISMS IN GASTRIC CANCER PATIENTS AND APPLICATION FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

Tetsuya TOGE

Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine  
and Biology, Hiroshima University

胃がん患者における免疫抑制機序を解析し、免疫抑制機序の制御手段、方法のがん治療への応用について検討した。胃がん患者には末梢血にサプレッサー細胞、サプレッサー前駆細胞が認められ、血清中にはサプレッサー細胞誘導因子が存在した。脾はサプレッサー前駆細胞が豊富な臓器であり、サプレッサー細胞の分化成熟化の場を担っており、免疫抑制に関与することが示された。免疫抑制機序を制御する手段、方法として、脾摘、BRMによるサプレッサー細胞活性の修飾、さらに血漿交換療法について検討し、がん治療への応用について述べた。

索引用語：胃がん、サプレッサー細胞、サプレッサー細胞誘導因子、脾摘、免疫抑制機序の制御

#### はじめに

末期がん患者に対する外科療法には限界があり、免疫療法あるいは化学療法に頼らざるをえないのが現状である。最近、がん免疫療法に対する関心は極めて高いものであるが、その効果は必ずしも充分でない。その原因の一つとして免疫抑制機序の存在が考えられ、免疫療法の効果に対する障害になっているといえる。

がん患者における免疫抑制機序については、細胞性および体液性の2要因が考えられるが<sup>1)2)</sup>、そのメカニズムについては不明の点が多い。こうした免疫抑制機序を解明し、それを制御する方法、手段を開発し、がん治療に加味することは、治療成績の向上に寄与するものと思える。

本稿においては、胃がん患者における免疫抑制機序について、細胞性要因についてはサプレッサー細胞を中心に、がん進行に伴う活性の動態、局在性およびサプレッサー細胞誘導の機序について、また体液性要因についてはサプレッサー細胞誘導因子について解析し

た。さらに、免疫抑制機序を制御する方法、手段として脾摘、Biological response modifier (BRM) によるサプレッサー細胞活性の修飾、血漿交換療法について検討し、がん治療導入への可能性について述べた。

#### I. 材料と方法

A. 胃がん患者におけるサプレッサー細胞およびサプレッサー細胞誘導因子の解析

1. 対象：胃がん患者157名について検討し、年齢は27~82歳である。

2. 脾、脾静脈血、末梢血リンパ球のサプレッサー細胞活性：脾および脾静脈血は開腹時に採取し、脾静脈血および末梢血リンパ球の分離はConray-Ficol法によった。脾細胞は摘出脾を細分化、ワイヤーメッシュにて漏過し、赤血球を破壊し洗浄して用いた。サプレッサー細胞活性の測定は既報に従った<sup>3)4)</sup>。

3. 速度沈降法による脾細胞の分画：脾細胞を分離後、4℃にてSta-put装置(John Scientific Ltd., Canada)を用いMillerの方法に従い分画した<sup>5)</sup>。

4. 脾灌流細胞の採取：脾を摘出後、直ちに動静脈内にカニューレーションを行い、4℃にて灌流液RPMI-1640 100mlで1時間灌流し流出する細胞を採取した<sup>6)</sup>。

※第27回日消外会総会

<1986年7月9日受理>別刷請求先：峠 哲哉  
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学原医研外科

5. 脾付着細胞のサプレッサー細胞に対する効果：脾付着細胞の分離は既報によった<sup>4)</sup>。Concanavalin-A (Con-A) 刺激にてサプレッサー細胞を誘導する assay 中に脾付着細胞を等量に混和し、サプレッサー細胞活性を測定した。

6. 脾細胞の natural killer (NK) 活性の測定：脾細胞よりモノクローナル抗体 OKT8, Leu15, および Leu7を用い補体により細胞を除去後、<sup>51</sup>Cr 遊離試験により NK 細胞活性を測定した<sup>7)</sup>。

B. 免疫抑制機序の制御

1. BRM によるサプレッサー細胞活性の修飾

1) 薬剤：OK-432, PSK を用いた。

2) サプレッサー細胞誘導に対する OK-432 の効果：がん患者リンパ球を分離後、前述のごとく Con-A にてサプレッサー細胞を誘導した。Con-A 添加時に OK-432 (0.025~0.1KE/ml) を加え、サプレッサー細胞誘導に対する OK-432 の効果を観察した。

3) サプレッサー因子に対する PSK の効果：U937 細胞培養上澄をサプレッサー因子として用いた<sup>8)</sup>。正常者リンパ球を PSK (20μg/ml) 存在下にて37℃, 24 時間培養後、洗浄し、U937培養上澄を10%を含む RPMI-1640+20%AB 血清に浮遊し、PHA に対するリンパ球幼若化反応を測定した。

2. 血漿交換療法と LAK 細胞養子免疫療法：血漿交換療法は既報に従った<sup>9)</sup>。LAK 細胞養子免疫療法は Hemonetic model 30S にて血漿交換時にリンパ球を採取し、インターロイキン 2 (IL-2)にて 4 日間培養し、lymphokine activated killer (LAK) 細胞を誘導した。LAK 細胞は10<sup>7</sup>~10<sup>8</sup>個を週 2 回の割で静脈内に移入し、維持療法として IL-2 500U/day を静脈内に投与した。

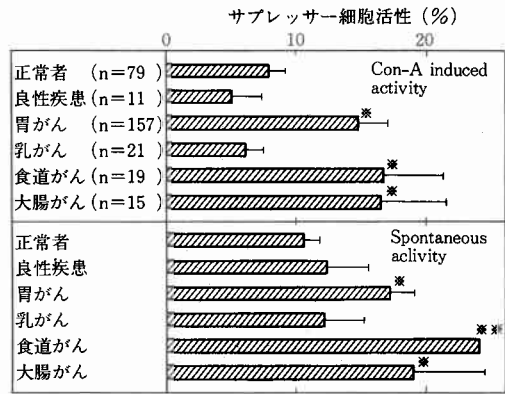
II. 結 果

1. 胃癌患者におけるサプレッサー細胞活性

がん患者末梢血リンパ球における Con-A 誘導および spontaneous サプレッサー細胞活性を検討すると (図 1), いずれの活性も消化器がん患者においては上昇が認められたが、乳がん患者においては低値を示した。

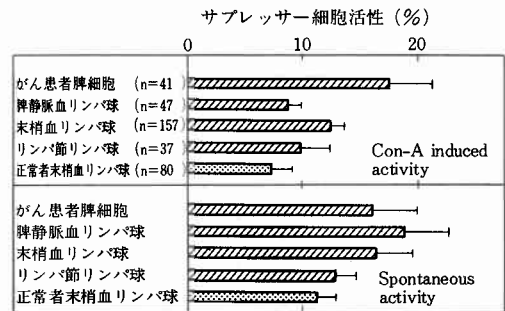
胃癌患者においてサプレッサー細胞の局在性を検討するために、脾、脾静脈血、末梢血、リンパ節リンパ球における活性を比較検討した(図 2)。Con-A 誘導活性は脾細胞において最も高い活性を示し、spontaneous 活性は脾静脈血、末梢血、脾細胞において高値を示した。

図 1 がん患者における末梢血リンパ球のサプレッサー細胞活性



正常者群との有意差, \*P<0.05, \*\*P<0.01

図 2 胃癌患者における脾、脾静脈血、末梢血およびリンパ節リンパ球におけるサプレッサー細胞活性



これら末梢血、脾静脈血、脾細胞における活性を病期別に検討すると(図 3, 4), 末梢血リンパ球における Con-A 誘導活性は Stage III群において最も高い値を示し、Stage IVおよび再発がんにおいては活性はむしろ下降した。一方、spontaneous 活性は Stage IV群において有意な上昇を示し、再発がんにおいてはさらに上昇した。脾細胞における活性においては、Con-A 誘導活性はいずれの病期においても末梢血に比べ有意に高い活性を示しており、また脾静脈血においては spontaneous 活性が高値を示す傾向を認めた。

2. 分画脾細胞のサプレッサー細胞活性

脾細胞を速度沈降法にて分画すると(図 5), 細胞は一峰性の分布を示した。A~E の 5 分画にすると、A~D はリンパ球 rich 分画であり、E は単球 rich 分画であった。病期別に分布を比較すると、進行期胃癌の脾においては中~大型リンパ球が増加する傾向を示した。さらに各分画でのサプレッサー細胞活性を検討

図3 胃がん患者における末梢血, 脾静脈血リンパ球および脾細胞の病期別の Con-A 誘導 サプレッサー細胞活性

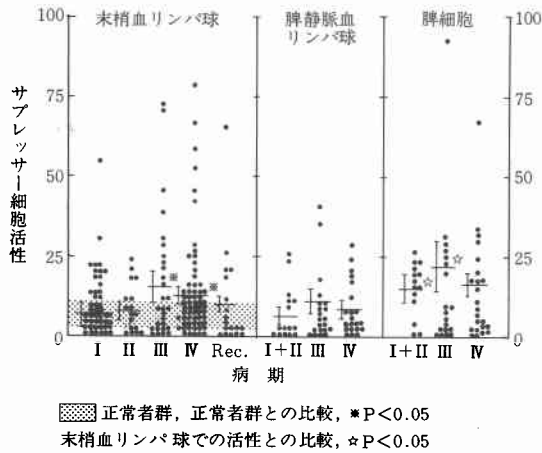


図4 胃がん患者における末梢血, 脾静脈血リンパ球および脾細胞の病期別の spontaneous サプレッサー細胞活性

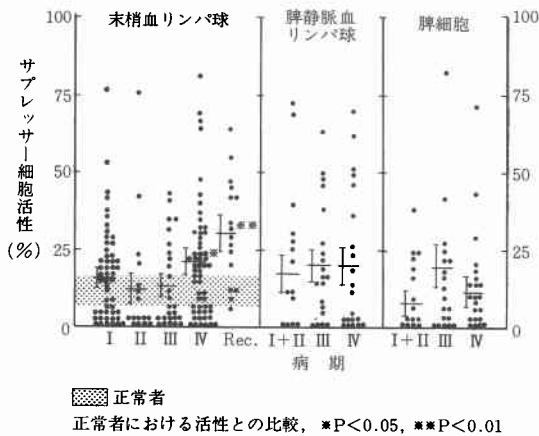
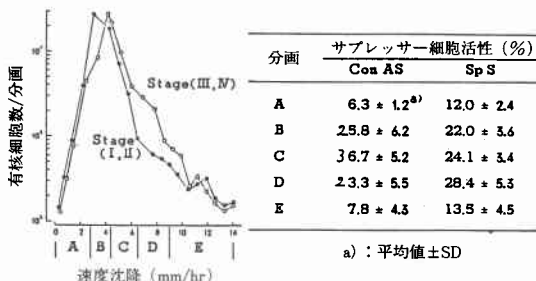


図5 速度沈降法により分画された脾細胞の分布パターンおよび各分画での サプレッサー細胞活性



すると, Con-A 誘導活性は中型リンパ球分画である B, C 分画に, spontaneous 活性は大型リンパ球分画である D 分画に高い活性が認められた。

3. 脾灌流リンパ球のサプレッサー細胞活性

脾から脾静脈血への移行型の細胞として, 脾灌流リンパ球に注目し検討を加えた。表 1 に示すように, 灌流リンパ球においては Con-A 誘導活性が高く, 活性は Stage III, IV 群ではさらに上昇することが認められたが, spontaneous 活性はむしろ低値を示した。一方, 残存リンパ球においては逆に spontaneous 活性が高値を示した。spontaneous 活性は特に Stage I, II 群で高値を示し病期の進行に伴い下降する傾向を示した。

4. 脾付着細胞によるサプレッサー細胞活性の増強

サプレッサー細胞の効果発現における脾付着細胞の役割を検討すると(表 2), Con-A にてサプレッサー細胞を誘導した脾の非付着細胞は著明にリンパ球反応を抑制した。この assay 中に脾付着細胞を混和すると, 抑制作用はさらに上昇した。しかし, 付着細胞自体の抑制作用は認められず脾付着細胞はサプレッサー細胞に対して helper 作用を有することが認められた。

5. 脾サプレッサー細胞による NK 細胞活性の制御

モノクローナル抗体と補体により脾細胞より OKT8, Leu15, Leu7 陽性細胞をそれぞれ除去したのち, NK 細胞活性を測定した(表 3)。脾細胞より

表 1 脾灌流リンパ球のサプレッサー細胞活性

細胞		サプレッサー細胞活性 (%)	
		Stage	
		I+II (n=7)	III+IV (n=12)
脾細胞	未分画	ConAS <sup>a)</sup> 14.0 ± 3.9 <sup>c)</sup> *	16.9 ± 5.7*
		SpS <sup>b)</sup> 14.4 ± 6.5	7.7 ± 3.5
灌流リンパ球	ConAS	11.5 ± 5.8	12.7 ± 2.7*
	SpS	7.3 ± 4.8	9.3 ± 5.7
残存リンパ球	ConAS	4.0 ± 3.2	11.3 ± 4.8
	SpS	19.3 ± 6.9	12.9 ± 5.5
脾静脈血リンパ球	ConAS	3.6 ± 1.4	3.7 ± 1.8
	SpS	11.7 ± 6.6	16.7 ± 8.1*
末梢血リンパ球	ConAS	10.3 ± 5.5	12.3 ± 3.5*
	SpS	8.8 ± 4.2	21.8 ± 3.8**

a) ConAS : ConA 誘導 サプレッサー細胞活性

b) SpS : Spontaneous サプレッサー細胞活性

正常者末梢血の活性; CanAS : 7.4 ± 2.4%,

SpS : 10.5 ± 1.3%

正常者末梢血リンパ球の活性との有意差,

\*P < 0.1, \*\*P < 0.05.

表2 Con-A誘導サプレッサー細胞活性の脾付着細胞による増強効果

細胞	反応値 (cpm)
反応細胞単独	52,965±1,581
反応細胞+ConA刺激 非付着細胞	39,126±891*(26.1) <sup>a)</sup>
反応細胞+ConA刺激非付着細胞 +脾付着細胞	33,926±1,011**(37.7)
反応細胞+脾付着細胞	49,422±1,324(6.7)

<sup>a)</sup> 抑制率, 反応細胞単独群との有意差  
\*: P<0.05, \*\*: P<0.01

表3 脾サプレッサー細胞除去後の脾細胞NK活性

脾細胞の処理	脾のNK細胞活性
培養液	16.8±8.1 <sup>a)</sup>
+補体	19.4±11.4
+補体+OKT8	26.0±8.7*
+補体+Leu15	32.9±11.7*
+補体+Leu7	3.2±1.5*

脾細胞をモノクローナル抗体と補体にて処理後, K562細胞に対するNK活性を測定した。

<sup>a)</sup> 平均±SD (n=7)

培養液処理群との有意差 \*P<0.05.

表4 がん患者血清によるサプレッサー細胞の誘導

疾患 (症例数)	サプレッサー細胞活性 (%)
胃がん (165)	8.0±16.3*
乳がん (38)	11.7±9.9**
食道がん (30)	6.1±11.7*
肝がん 胆のうがん 膵がん } (11)	6.6±11.0*
大腸がん (8)	8.6±8.4**
良性疾患 (12)	-1.8±4.9

良性疾患群との有意差  
\*P<0.05 \*\*P<0.005

OKT8, Leu15陽性細胞を除去することにより, 脾細胞のNK活性は有意に上昇した。

6. サプレッサー細胞誘導因子

がん患者血清によるサプレッサー細胞誘導を検討した(表4)。良性疾患患者血清においては, サプレッサー細胞活性の誘導は認められないが, がん患者血清においては有意に高いサプレッサー細胞誘導能を認めた。

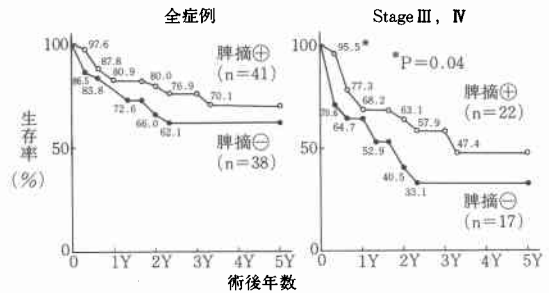
胃がん患者病期別の血清によるサプレッサー細胞誘導を検討すると(表5), Stage III, IV群の血清におい

表5 胃がん患者各病期の血清によるサプレッサー細胞の誘導

病期 (症例数)	サプレッサー細胞活性 (%)
I (60)	-1.2±17.1
II (18)	8.1±14.5*
III (39)	15.7±9.8**
IV (48)	13.3±15.0**

Stage I群との有意差 \*P>0.05  
\*\*P<0.005

図6 胃がん全摘例における脾摘, 非脾摘群の累積生存率



ては有意に高いサプレッサー細胞誘導能を認めた。

7. 胃全摘例における脾摘の意義

胃がん患者における脾摘の意義を検討するために, 胃全摘例を封筒法による randomized controlled trial により脾摘, 非脾摘の2群に分け予後を検討した。この場合, 腫瘍が大弯に占居する症例, 脾門部リンパ節に転移陽性の症例および脾脾合併切除症例は除外した。昭和55年2月より昭和60年2月までの脾摘群41例, 非脾摘群38例の計79例で検討した。この両群の年齢, 性別, 病期, 組織型, 深達度背景因子を $\chi^2$ 検定にて検討したが, 2群間に有意差を認めなかった。術後5年目までの累積生存率を検討すると(図6), 全症例においては5年目の生存率は脾摘群70.1%, 非脾摘群62.1%であった。特にStage III, IV群に限ると, 脾摘群47.4%, 非脾摘群33.1%, また50%生存期間は脾摘群3.3年, 非脾摘群1.7年であり, 脾摘群での予後が良好であった。

7. BRMによるサプレッサー細胞活性の修飾

Con-A誘導サプレッサー細胞活性に対するOK-432の効果を検討した(表6)。がん患者リンパ球において in vitroにてCon-Aによりサプレッサー細胞活性を誘導する時点でOK-432を添加することにより, サプレッサー細胞の誘導が阻害されることが認められた。

U937細胞培養上澄のリンパ球反応抑制作用に対す

表6 Con-A 誘導サプレッサー細胞活性に対する OK-432の効果

OK-432 濃度 (KE/ml)	サプレッサー細胞活性 (%)
0	11.7±3.2 <sup>a)</sup>
0.1	3.8±4.4 P<0.05 <sup>b)</sup>
0.05	4.4±7.9 P<0.1
0.025	8.1±7.2 NS

Con-A 誘導サプレッサー細胞はOK-432存在下において誘導された。

<sup>a)</sup> 平均値±SD (n=5)

<sup>b)</sup> OK-432非存在下でのサプレッサー細胞活性との有意差

るPSKの効果を検討した(表7)。U937細胞培養上澄を10%に添加した場合にはリンパ球幼若化反応に対して強い抑制効果を示した。しかし、リンパ球をPSKにて前処置したのちU937培養上澄存在下にて培養した場合には、抑制効果は軽減した。培養上澄にて処置後にPSKを添加した場合には抑制効果には変化が認められなかった。

8. 血漿交換療法 LAK 細胞養子免疫療法

血漿交換療法を胃癌23症例を含む34症例に施行した(表8)。置換液として当初FFP(新鮮凍結血漿)を用いたが、入手の困難性、肝炎の問題もあり、その後アルブミン、PFAP(フィルター漏過自己血漿)、IAAP

表7 可溶性サプレッサー因子の効果に対するPSKの効果

U-937 上澄	PSK 前処置 <sup>a)</sup>	リンパ球 PHA 反応値	抑制度 (%)
None		78447±1750 <sup>b)</sup>	
10%	(-)	6358±2373	91.9
10%	(+)	41260±8537	47.7*
10%	後処置	15901±3773	79.7

U-937細胞を24時間培養後、上澄を採取しサプレッサー因子とした。

<sup>a)</sup> リンパ球をPSK 20μg/mlにて24時間前処置した。

<sup>b)</sup> 平均値±SD

<sup>c)</sup> リンパ球をU-937細胞上澄と48時間培養したのち、洗浄し、PSK 20μg/ml添加した。PSK無処置群との有意差、\*P<0.05

表8 血漿交換療法の治療成績

置換液	J S C T <sup>d)</sup>					Karnofsky <sup>e)</sup>					総計
	PR	MR	NC	PD	NE <sup>a)</sup>	1-A	0-C	0-B	0-A	0-0	
FFP	1	4	2	0	2	1	2	2	3	1	9
FFP+Alb	0	0	5	3	2	0	1	0	2	7	10
FFP+PFAP <sup>b)</sup>	1	1	6	2	0	2	1	0	4	3	10
FFP+Alb+IAAP <sup>c)</sup>	1	0	4	0	0	1	0	0	1	3	5
総計 (%)	3 (9)	5 (15)	17 (50)	5 (15)	4 (11)	4 (12)	4 (12)	2 (6)	10 (29)	14 (41)	34

<sup>a)</sup> NE: 評価不能, <sup>b)</sup> PFAP: フィルター処理血漿, <sup>c)</sup> IAAP: 免疫吸着剤処理血漿

<sup>d)</sup> 日本癌治療学会固型がん化学療法効果判定基準, <sup>e)</sup> Karnofsky criteria

表9 血漿交換療法とLAK細胞養子免疫療法併用の効果

患者	年齢・性	PS <sup>a)</sup>	疾患	LAK細胞移入	評価病変	効果判定 <sup>b)</sup>
1. TS	55男	1	胃癌	2×10 <sup>6</sup> -1×10 <sup>8</sup> ×11	頸部リンパ節	MR (26.4%)
2. KD	55男	0	肝がん	3-5×10 <sup>7</sup> ×22	肝	PR (86.5%)
3. TE	57男	1	直腸がん	1×10 <sup>8</sup> ×4	肝	NC
4. TH	74男	3	胃癌	2×10 <sup>8</sup> ×7	頸部リンパ節	PD
5. HT	67男	2	胃癌	1×10 <sup>9</sup> ×9	肝	NC
6. TY	55男	3	胃癌	1×10 <sup>7</sup> -1×10 <sup>8</sup> ×10	肝	NC

<sup>a)</sup> Performance status, <sup>b)</sup> 日本癌治療学会固型がん化学療法効果判定基準

(免疫吸着剤処置自己血漿)を用いた。固型がん化学療法直接効果判定基準により、PR 3例(9%)、MR 5例(15%)の効果を認め、Karnofsky criteriaによりO-C以上の症例は8例(24%)に認められた。

さらに6症例において血漿交換とLAK細胞養子免疫療法の併用を検討した。表9に示すように、PR 1例、MR 1例の効果を認めた。

### III. 考 察

In vitroにおいてヒトリンパ球をCon-Aにて刺激した場合、サブレッサー細胞が誘導されることは認められており<sup>9)10)</sup>、Con-A刺激にて活性が誘導される細胞は生体内ではサブレッサー前駆細胞として存在すると考えられ、さらに、生体内で既に成熟活性化されたspontaneousサブレッサー細胞も認められている<sup>9)</sup>。消化器がん患者においては末梢血にはサブレッサー前駆細胞、成熟化サブレッサー細胞が存在することが認められ、胃がん例では病期の進行に伴いサブレッサー前駆細胞が増加し、末期に至り前駆細胞は成熟サブレッサー細胞に分化することが明らかとなった。さらに、乳がん患者、食道がん患者においても同様の傾向を認めた<sup>11)</sup>。胃がんにおけるサブレッサー細胞の局在性を検討すると、サブレッサー前駆細胞は脾において高頻度に認められ、成熟サブレッサー細胞は脾静脈血、末梢血に高頻度に認められた。このように胃がん患者において免疫抑制機序としてサブレッサー細胞が存在することが確かめられた。

脾においてはサブレッサー前駆細胞が豊富であり、脾静脈血においては成熟化サブレッサー細胞が豊富であることから、両者の活性比を病期別に検討したが、病期の進行に伴いサブレッサー前駆細胞の脾における優位性は減少し、逆に成熟化サブレッサー細胞の脾静脈血における優位性はさらに上昇した<sup>12)</sup>。これらの成績より、脾はサブレッサー前駆細胞が豊富な臓器であり、がんが進行すると脾において成熟細胞に分化し、脾静脈へ移行すると考えられる。

脾におけるサブレッサー細胞の動態を検討するために、脾細胞をcell sizeにて分画すると、サブレッサー前駆細胞は中～大リンパ球分画に存在し、成熟化サブレッサー細胞は大リンパ球分画に存在することが認められ、進行がん症例では中～大リンパ球分画の細胞数が増加した。また大リンパ球分画にはIgG-Fcレセプター保有T細胞およびcytotoxic/suppressor T細胞であるOKT8陽性細胞の割合が高いことを認めており、さらに脾細胞よりOKT3あるいはOKT8陽性細胞

を除去するとサブレッサー細胞は消失することが認められ<sup>9)</sup>、こうしたことより、脾におけるサブレッサー細胞は大型のリンパ球でOKT8陽性であるサブレッサーT細胞であることが考えられ、こうした細胞はがん進行に伴い増加すると考えられた。

モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法によりT cell phenotypeの組織内分布を検討したが<sup>13)</sup>、脾組織内にはOKT8<sup>+</sup>/Leu2<sup>+</sup>細胞が高頻度に認められ、この分布は転移陽性リンパ節の分布に近似しており、サブレッサー細胞活性との関連性が示唆されている。

脾を灌流し、脾細胞を脾より緩徐にmobilizeされる細胞と脾に残存する細胞に分画し、灌流リンパ球を脾から脾静脈への移行型の細胞と考えて活性を検討した。脾灌流リンパ球のT cell phenotypeは脾細胞未分画の分布に一致することが報告されており<sup>6)</sup>、われわれの検討においても灌流リンパ球にはサブレッサー前駆細胞が高頻度に認められ、がん末期に至ると、さらに増加する傾向を示し、このパターンは未分画脾に一致した。一方、残存リンパ球分画は成熟化サブレッサー細胞が高頻度に存在すると考えられた。こうした脾サブレッサー前駆細胞の分化成熟化に関与する因子として、脾付着細胞に注目し、脾付着細胞培養上澄によるサブレッサー細胞誘導について検討したが、脾付着細胞培養には強いサブレッサー細胞誘導能が認められた<sup>14)</sup>。さらに、脾付着細胞をCon-A誘導サブレッサー細胞のgeneration phaseに混和すると、サブレッサー細胞活性は上昇することから、脾付着細胞がサブレッサー細胞の分化に関与することが示された。

サブレッサー細胞と正の免疫応答であるNK細胞活性との関連性について、Tarkanenら<sup>15)</sup>はPercoll gradientにより分画された小～中リンパ球がK562細胞に対するNK細胞活性を抑制することを報告しており、NK細胞に対するサブレッサー細胞の存在が示されている。われわれも脾においてサブレッサーT細胞を除去することにより、脾のNK細胞活性は有意に上昇することを認めており、NK細胞がサブレッサー細胞により制御されていることが示された。以上より、胃がん患者においては脾はサブレッサー細胞の分化成熟の場を担っており、免疫抑制に関与していることが明らかとなった。

生体内においては、サブレッサー細胞を誘導する因子が報告されている<sup>16)17)</sup>。われわれも本研究において、がん患者における血清中のサブレッサー細胞誘導因子の存在を認め、さらに胃がん症例においては末期がん

症例で著明に高い血清のサプレッサー細胞誘導能を認めた。われわれは既にリンパ球において Con-A 刺激によりサプレッサー細胞を誘導すると、その活性の上昇に伴い OKT8陽性細胞の割合が増加し、この現象は血清によるサプレッサー細胞誘導の場合にも同様に認めている<sup>18)</sup>。血清によるサプレッサー細胞誘導と末梢血での成熟化サプレッサー細胞活性には有意な相関性を認め、胃癌患者においてサプレッサー細胞を介した体液性免疫抑制機序の存在が示された。

細胞性、体液性免疫抑制機序を制御する方法、手段のがん治療への導入は重要なことと考え、胃癌患者における脾の免疫抑制への関与を示す成績から、われわれは胃全摘例における脾摘の意義について検討を加えた。脾摘の意義は、臨床的に randomized controlled trial により評価されるべきであり、術後5年目の累積生存率より検討してみると、脾摘群での予後が良好であった。この結果より、脾摘によりサプレッサー細胞分化の pathway の一部が断ち切れ、予後に影響するものと考えられる。さらに、BRM によるサプレッサー細胞活性の修飾、血漿交換療法による体液性免疫抑制機序の除去についても検討した。OK-432、PSK は、サプレッサー細胞活性に影響をおよぼすことが認められたが、作用機序が異なることが示され、前者はサプレッサー細胞活性の誘導を阻害すること、後者においては、サプレッサー細胞の generation あるいは effector phase のいずれに加えてもサプレッサー細胞活性には何ら変化を認めなかった<sup>19)</sup>。しかし、PSK にてリンパ球を前処置しておく、サプレッサー因子の効果は認められないことより、PSK はサプレッサー因子のリンパ球への binding を阻止することが示唆された。現在まで検討した BRM のうち、この他、ビタミン B 群複合体<sup>20)</sup>、ノイロトロピン<sup>21)</sup>によるサプレッサー細胞の誘導阻害を認めており、実験的にもこれら免疫抑制機序に制御的に働く BRM と免疫賦活剤との組み合わせによる抗腫瘍効果の増強が示され<sup>22)</sup>、今後の免疫療法の一つの方向を示すものといえよう。

血漿交換療法は体液性免疫抑制機序を除去する方法としては有用なものであり、血漿交換療法後に著明なリンパ球反応の回復<sup>9)</sup>、あるいはサプレッサー細胞活性およびサプレッサー細胞誘導因子の消失を認めている<sup>17)</sup>。われわれの検討した34例の奏効率(CR+PR)は3/34(8.8%)であり、血漿交換療法のみでは治療効果は必ずしも充分でない。そこで新しい試みとして、血漿交換時に採取出来るリンパ球を用いて in vitro にて

LAK 細胞を誘導し、LAK 細胞養子免疫療法の併用を検討し、現在まで6例に施行し PR 1例、MR 1例の成績を得ているが、この血漿交換と LAK 細胞養子免疫療法の併用は LAK 細胞に抑制的に働く血清因子<sup>23)</sup>が除去されること、さらに多量のリンパ球が採取出来ることが利点であり、今後検討すべき治療法であろう。

#### まとめ

胃癌患者における免疫抑制機序を解析し、それを制御する方法、手段のがん治療への応用について検討し、以下の結論を得た。

1. 胃癌患者末梢血においては、Con-A 誘導サプレッサー細胞活性は Stage III 群:  $16.0 \pm 3.8\%$ 、IV 群:  $12.7 \pm 2.2\%$ 、Spontaneous サプレッサー細胞活性は IV 群:  $19.3 \pm 2.5\%$ 、再発群  $30.9 \pm 5.8\%$  であり、病期の進行に伴いサプレッサー前駆細胞が増加し、末期には成熟化サプレッサー細胞が増加した。
2. 胃癌脾はサプレッサー前駆細胞が豊富な臓器であり、脾のサプレッサー細胞は中～大リンパ球分画に属するサプレッサー T 細胞であった。
3. 脾のサプレッサー前駆細胞は脾付着細胞の作用により成熟分化し、脾静脈血、末梢血へ移行するものと考えられた。
4. 脾のサプレッサー細胞除去により、NK 細胞活性は上昇した。
5. 胃癌患者においては血清中にサプレッサー細胞誘導因子が存在し、病期の進行に伴い増加した。
6. 胃癌 Stage III、IV 群においては、5年生存率は脾摘群 47.4%、非脾摘群 33.1% であり、脾摘群での予後が良好なことが認められ、脾摘の適応が示された。
7. BRM によるサプレッサー細胞活性の修飾が示され、BRM の作用機序を考慮に入れた免疫療法の可能性が示された。
8. 血漿交換療法を LAK 細胞養子免疫療法の併用により、より高い治療効果が示された。

#### 文 献

- 1) Lau CY, Wang EY, Li D et al: Mechanism of action of a suppressor activating factor (SAF) produced by a human T cell line. *J Immunol* 134: 3155-3162, 1982
- 2) Jerrel TR, Dean JH, Richardson GL et al: Role of suppressor cells in depression of in-vitro lymphocyte proliferative response of lung cancer and breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 61: 1001-1009, 1981
- 3) Toge T, Yanagawa E, Nakanishi K et al:

- Concanavalin-A activated suppressor cell activity in gastric cancer patients. *Gann* 71: 784—789, 1980
- 4) Toge T, Hamamoto S, Itagaki E et al: Concanavalin-A induced and spontaneous suppressor cell activities in peripheral blood lymphocytes and spleen cells from gastric cancer patients. *Cancer* 52: 1624—1631, 1983
  - 5) Miller G: Separation of cells by velocity sedimentation. Edited by Bloom BR, David JR: *In vitro methods in cell mediated and tumor immunity*. New York. Academic Press, 1976, p283—288
  - 6) Reinnecke G, Dabst R: Subsets of blood, spleen and recirculating lymphocytes in man. *Clin Exp Immunol* 53: 672—678, 1983
  - 7) Toge T, Hirai T, Takiyama Y et al: Effects of surgical stress on natural killer activity, proliferative response of spleen cells and cytostatic activity of lung macrophages in rats. *Gann* 72: 790—794, 1981
  - 8) Willkins JA, Sigurdson SL, Rutherford WJ et al: The production of immunoregulatory factors by a human macrophage like cell line. 1. Characterization of an inhibitor of lymphocyte DNA synthesis. *Cell Immunol* 75: 328—332, 1983
  - 9) 中西幸造, 峠 哲哉, 服部孝雄ほか: 癌患者における血漿交換療法の実際. 太田和夫, 阿岸鉄三, 伊藤克己ほか編: 血漿交換療法の実際, 南江堂, p195—207, 1983
  - 10) Shou L, Schwartz SA, Good RA: Suppressor cell activity after concanavalin-A treatment of lymphocytes from normal donors. *J Exp Med* 143: 1100—1110, 1976
  - 11) 峠 哲哉, 久松和史, 世戸芳博ほか: 乳がん患者における免疫パラメーターの意義. *外科診療* 27: 755—762, 1985
  - 12) 峠 哲哉, 亀田 彰, 黒井克昌ほか: 胃がん患者の脾におけるサプレッサー細胞誘導機序の解析と脾摘の意義. *Oncologia* 14: 146—151, 1985
  - 13) 世戸芳博, 峠 哲哉, 中根英幸ほか: 胃がん所属リンパ節, 脾臓におけるT細胞亜群の同定. *Oncologia* 12: 151—153, 1985
  - 14) 峠 哲哉, 亀田 彰, 黒井克昌ほか: 胃がん患者における脾の免疫抑制への関与と脾摘の意義. *日外会誌* 86: 1120—1123, 1985
  - 15) Tarkanen J, Saksela E, Willebrard E: Suppressor cells of the human NK activity: Characterization of the cells and mechanisms of action. *Cell Immunol* 79: 365—278, 1983
  - 16) Fisher A, Durandy A, Griscelli E: Role of prostaglandin E<sub>2</sub> in the induction of non-specific T lymphocyte suppressor activity. *J Immunol* 126: 1425—1455, 1981
  - 17) Samak R, Edlestein R, Israel L: Immunosuppressive effect of acute phase reactant protein in-vitro and its relevance to cancer. *Cancer Immunol Immunother* 13: 38—43, 1982
  - 18) Toge T, Tanada M, Yajima K et al: Induction of suppressor cell activities in normal lymphocytes by sera from gastric cancer patients. *Clin Exp Immunol* 54: 80—86, 1983
  - 19) Toge T, Kameda A, Hattori T: Effect of protein bound polysaccharide on the soluble suppressor factors. Edited by Ishigami K: *Recent advances in chemotherapy*. Tokyo, University of Tokyo Press 1985, p1003—1005
  - 20) 峠 哲哉, 棚田 稔, 中根英幸ほか: ビタミンB群配合体のヒトリンパ球反応賦活作用. *癌と化療* 10: 2194—2197, 1983
  - 21) 峠 哲哉, 中根英幸, 棚田 稔ほか: 嫌気性コリネとノイロトロピン併用による抗腫瘍効果の増強. *癌と化療* 10: 2389—2392, 1983
  - 22) 峠 哲哉, 友田修二, 荒谷清司ほか: BRMの作用形態に基づいた免疫療法の開発. *癌と化療* 13: 1258—1263, 1986
  - 23) Itoh K, Tilder AB, Balch CM: Role of interleukin-2 and a serum suppressive factor on the induction of activated killer cells cytotoxic for autologous human melanoma cells. *Cancer Res* 45: 3173—3178, 1985