

大腸癌患者の免疫能

山口大学医学部外科学教室第2講座（指導：石上浩一教授）

船 本 正 明

〔原稿受付：昭和61年2月17日〕

Immunological Studies on the Colorectal Cancer

MASAAKI FUNAMOTO

The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine
(Director: Prof. Dr. KOICHI ISHIGAMI)

Natural killer (NK) cells show the cytotoxicity for various target cells without any sensitization in vitro. Immunosuppressive acidic protein (IAP) is one of the immunosuppressive factors in the serum of cancer patients. The cellular infiltration around the tumor has been studied in the past.

In the present study, NK activity of the peripheral blood lymphocytes and serum IAP level of the colorectal cancer patients were examined before and after surgical operation.

The decrease in NK activities of peripheral blood lymphocytes and the increase in serum IAP level before surgical operation were observed in the Stage IV or V patients with colorectal cancer. Surgical curability had relation to NK activities and serum IAP levels before operation. The negative correlation between NK activity and IAP level was found.

The T lymphocytic infiltrations around the tumor decreased with advance of staging but the subsets of them did not show the significant change in each stage.

はじめに

1963年 Burnet⁶⁾ は免疫学的監視機構の概念を提唱し、以来腫瘍特異的なキラーT細胞が腫瘍免疫の主役をなすと考えられてきた。

しかし、1973年 Takasugi ら³⁸⁾ によって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報告され、1975年 Herbermann¹²⁾ や Kiessling ら²⁰⁾ によって、この反応のエフェクター細

胞は natural killer (NK) 細胞と命名された。すなわち、腫瘍に対する宿主抵抗性は、キラーT細胞だけでなく、NK 細胞やマクロファージをも含めた複雑なエフェクターメカニズムでなりたつと考えられるようになってきた。

一方、癌患者の免疫機能低下のメカニズムのひとつとして、血清中の種々の免疫抑制因子の存在が報告されている^{10, 17, 19)}。Immunosuppressive acidic protein (IAP) は、癌性腹水より見出された、分子量50000、等

Key words: Colorectal cancer, NK activity, IAP, Monoclonal antibody, Enzyme-labelled antibody method.

索引語：大腸癌，NK 活性，免疫抑制酸性蛋白，モノクローナル抗体，酵素抗体法。

Present address: The Second Department of Surgery, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi, 755, Japan.

電点3.0~3.3の酸性蛋白であり、生物学的性状として、*in vitro* および *in vivo* で、種々の免疫応答を抑制するとされている¹⁷⁾。

また、担癌生体の癌に対する免疫応答のひとつとして、癌増殖局所にはさまざまな細胞反応が見られ、一般に癌組織における細胞浸潤の程度が強いほど、その宿主の予後は良いとされている^{3,4,5,11,29)}。

本研究では、大腸癌患者における末梢血 NK 活性および血清 IAP 値を測定するとともに、Leu シリーズ抗体を用いて癌組織内リンパ球サブセットの分布を検索した。

方 法

1. 対象

大腸癌患者28例(42~87歳)および正常健康人8例(26~58歳)を対象とした。大腸癌に関する諸記述は、日本大腸癌研究会大腸癌取り扱い規約⁷⁾に従った。

2. 方法

1) 末梢血 NK 活性

a. エフェクター細胞の調整

早朝空腹時へパリン加末梢血 6 ml を採取し、Ficoll-Conray 法⁴³⁾ によってリンパ球を分離した。すなわち、へパリン加末梢血を PBS (Phosphate buffer solution) によって 2 倍希釈し、Ficoll-Conray 混合液 (Lymphoprep: Nygaard and CO, Oslo) に重層し、1500 rpm, 30分間遠沈したのち、血漿と混合液の境界の中間層に浮遊しているリンパ球を採取し、PBS によって、3 回洗浄したのち、培養液 RPMI 1640 (5% FCS 加) によってリンパ球数を 2×10^6 /ml に調整した。

b. 標的細胞の調整

標的細胞はヒト慢性骨髄性白血病由来株 K 562 細胞を用い、 1×10^6 個の K 562 に $50 \mu\text{Ci}$ の $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ (第一ラジオアイソトープ研究所、東京) を加え、5% CO_2 , 37°C で90分間培養し、 ^{51}Cr の標識を行った。標識細胞を培養液によって3回洗浄し、培養液 4 ml 中に浮遊させた。

c. NK 活性測定方法

Limb tissue culture multi-well plate, round bottom を用い、エフェクター細胞としてリンパ球浮遊液 0.1 ml, また標的細胞として標識した K 562 浮遊液 0.04 ml をマイクロプレートに分注した (エフェクター対標的細胞比 20:1)。5% CO_2 , 37°C で4時間培養のち、細胞障害試験上清採取システムを用いて、

培養液中に放出された ^{51}Cr を収穫し、 γ -カウンター (Aloka, AUTOWELL GAMMA SYSTEM ARC 202) を用いて放射活性を測定した (Experimental release)。Maximum release は 1% Triton X-100 溶液 (和光純薬) 0.1 ml を加え、一方、Spontaneous release は培養液 0.1 ml を加えて測定した。NK 活性は下記計算式で算定した。

$$\text{NK 活性 (\%)} = \frac{\text{Exp. rel.} - \text{Sp. rel.}}{\text{Max. rel.} - \text{Sp. rel.}} \times 100$$

なお測定は triplicate とした。

2) 血清 IAP 値の測定

IAP 値の測定は北里バイオケミカルラボラトリーズで一元放射免疫拡散法によって行った。

3) 癌組織内浸潤リンパ球サブセットの分布

摘出標本を直ちに OCT compound 内に包埋し、液体窒素によって急速に凍結した。この凍結ブロックより、クリオスタットによって 6μ の切片を作製し、アルブミンスライドにのせて風乾した。これを冷アセトン固定したのち、Becton-Dickinson 社の T 細胞パネルを用いて酵素抗体間接法 (ABC 法) によって染色し、顕微鏡で観察した。内因性ペルオキシダーゼの処理は、Isobe らの方法に従い、さらに 3,3-DAB $\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ 反応液中に 10 mM の NaN_3 を加えて行った。1 次抗体として抗 Leu-1, 抗 Leu-2a, Multi-clone TM 抗 Leu-3a+3b, 抗 Leu-4, および抗 HLA-DR を室温湿室中で15分間反応させた。2 次抗体としてビオチン標識ヤギ抗マウス IgG を室温湿室中で15分間反応させ、さらにペルオキシダーゼ標識アビジンを室温湿室中で15分間反応させた。核染色は Hematoxylin を用いた。細胞の浸潤程度は、400 倍拡大の顕微鏡下で 1 視野の細胞占有率が 10% 以下のものを (-), 10~25% のものを (+), 25~50% のものを (++) , 50% 以上のものを (+++) とした。

4) 統計学的分析

統計学的分析は、Student's t test および直線回帰分析法^{2,9)}を用いて行った。

結 果

1. 術前末梢血 NK 活性

正常対照群の末梢血 NK 活性は 39.8 ± 8.5 (Mean $\pm$ SD)% であった。大腸癌患者では 32.1 ± 13.4 % であり、やや低値を示したが、有意の差は認められなかった (表 1)。

表1 健常人および大腸癌患者における
末梢血 NK 活性

	NK 活性
健常人 (n=8)	39.8±8.47 ^{a)}
大腸癌患者 (n=21)	32.1±13.4 ^{b)}
平均値±SD (%)	

a) vs b) NS

2. 組織学的進行度別 NK 活性

大腸癌の進行度別に NK 活性を検討すると、Stage IV では18.1±7.2%，Stage V では19.0±11.3%であり，対照群，Stage I の46.0±2.9%，Stage III の40.4±7.4%などと比べて有意の低値を示した（図1）．つぎにリンパ節転移と NK 活性との関係についてみると，n_{2,3,4}（+）群では20.8±10.7%であり，対照群より有意に低値を示した（図2）．深達度との関係については s(a₂), si(ai) 群では25.1±12.6%であり，対照群および pm, ss(ai) 群の40.8±9.9%と比べて有意に低下していた（図3）．根治度別に検討すると，治癒切

除群では37.3±11.7%，非治癒切除群では17.1±10.8%であり，非治癒切除群は治癒切除群に比べて有意に低値を示した（図4）．

3. 末梢血 NK 活性の術後推移

大腸癌患者11例について術後の NK 活性の推移を検討した（図5）．各時期の NK 活性は術後1週では低下の傾向を示したが，有意差はなく，術後4週には術前値に回復した．Stage 別および根治度別に術後経過において差は認められなかった．

4. 術前血清 IAP 値

正常対照群の血清 IAP 値は 380±83 μg/ml であり，一方大腸癌患者では 527±170 μg/ml であり，両群間に有意差はなかった．進行度別に検討すると，Stage V では 640±118 μg/ml であり，対照群に比べて有意に高値を示した．また Stage IV では 675±175 μg/ml であり，Stage V とともに Stage II の 415±97 μg/ml に比べて有意に高値を示した（図6）．リンパ節転移度別および深達度別には差は認められなかった．根治度別に検討すると，治癒切除群では 480±148 μg/ml，非治癒切除群では 682±135 μg/ml であり，非治

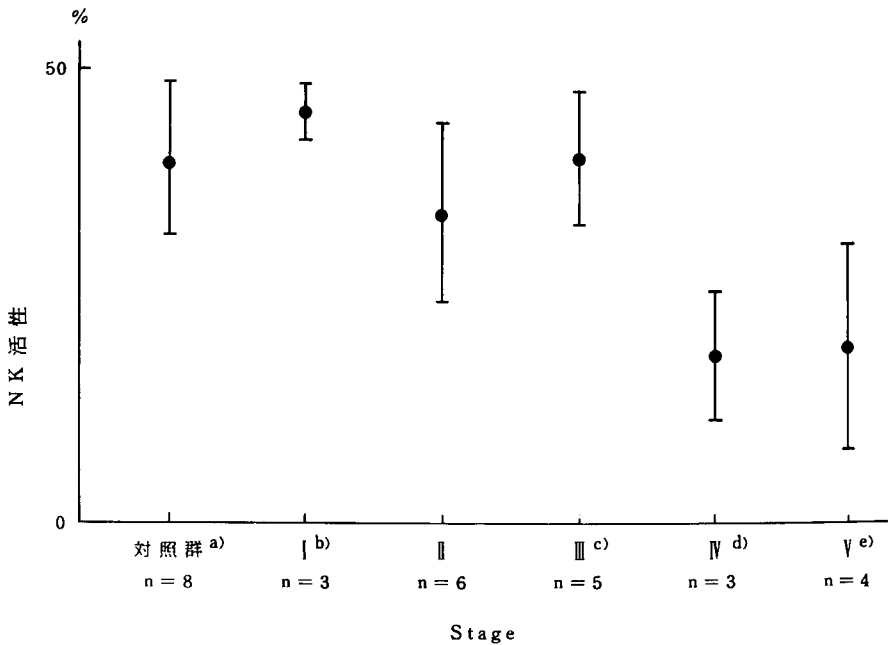


図1 Stage 別 NK 活性
a) vs d), e) p<0.05
b) vs d) p<0.01 b) vs e) p<0.05
c) vs d), e) p<0.05

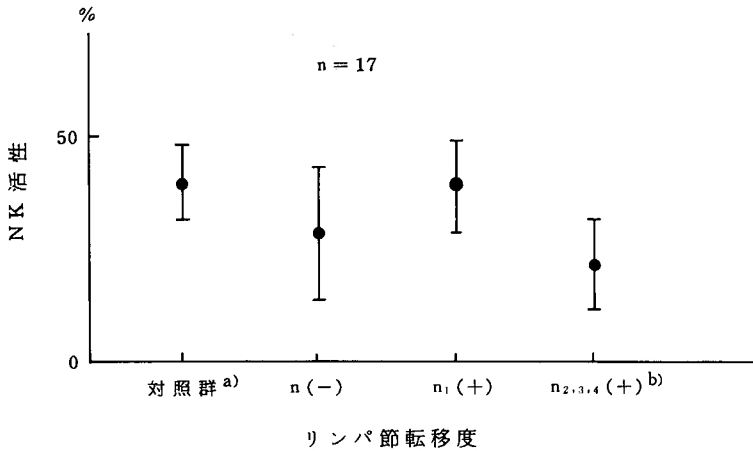


図2 リンパ節転移度別 NK 活性
a) vs b) $p < 0.05$

癒切除群では治癒切除群に比べて有意に高値を示した (図7)。

5. 血清 IAP 値の術後推移

大腸癌患者10例について術後の血清 IAP 値の推移を検討した (図8)。各時期の血清 IAP 値は術前の $450 \pm 96 \mu\text{g/ml}$ に比べて術後1週では $624 \pm 105 \mu\text{g/ml}$ と有意に上昇した ($p < 0.01$)。術後4週でも高値の傾向を示したが、有意差は認められなかった。治癒切除群では術前の $420 \pm 73 \mu\text{g/ml}$ に比べて、術後1週では $600 \pm 107 \mu\text{g/ml}$ となり、有意に上昇した ($p < 0.05$)。術後4週でも高値を示したが、有意差は認めら

れなかった。非治癒切除群では術後経過において血清 IAP 値の差は認められなかった。

6. 末梢血 NK 活性と血清 IAP 値の相関

大腸癌患者20例について術前の末梢血 NK 活性と血清 IAP 値の相関を検討した (図9)。その結果 $r = -0.58$ で両者の間に負の相関が認められた。

7. 癌組織内浸潤リンパ球サブセットの分布

癌組織内浸潤リンパ球サブセットの分布を Stage 別に検討した (表2)。癌組織内リンパ球サブセットは T細胞優位で、HLA-DR 細胞はほとんど認められなかった。癌の進行とともに T細胞浸潤が減少する傾向

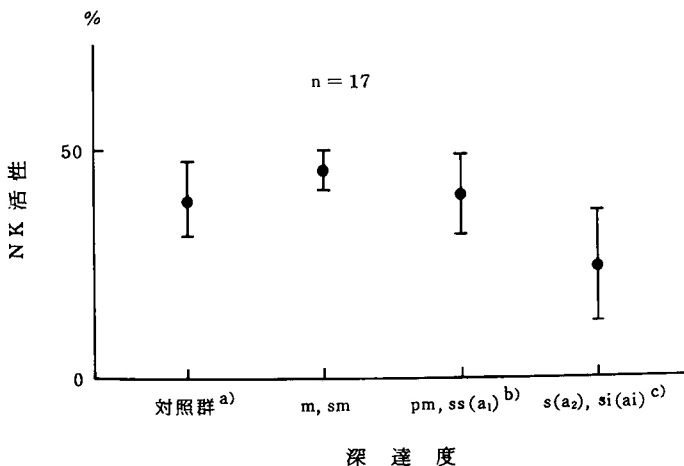


図3 深達度別 NK 活性
a), b) vs c) $p < 0.05$

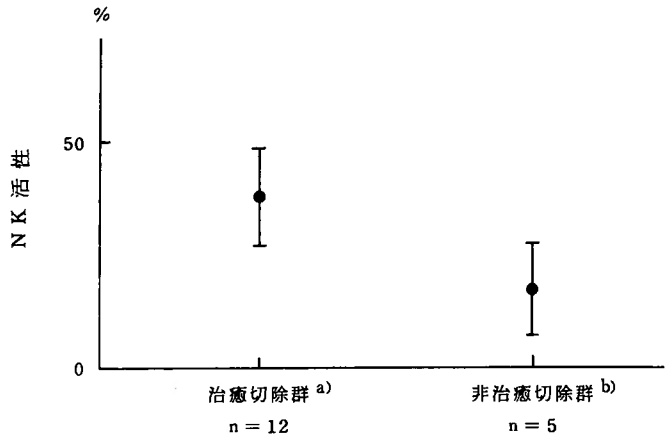


図4 根治度別 NK 活性
a) vs b) $p<0.01$

がみられたが, Leu-2a 細胞, Leu-3a+3b 細胞浸潤 (図10) の間に差は認められなかった。

考 察

正常人の末感作りンパ球が非特異的に細胞障害性に働く現象が報告され³⁸⁾, Herbermann¹²⁾ や Kiessling²⁰⁾ によって, この細胞障害活性をもっているエフェクター細胞は NK 細胞と命名された。生体内で NK 細胞は腫瘍発生に対して抗腫瘍性に作用し^{13,16)}, 移植され

た腫瘍の増殖および転移を抑制している^{37,40)} とされている。

担癌患者の末梢血 NK 活性を検討するうえで大切な点は, その結果が患者の診断, 治療および予後の判定に役立つかどうかということである。

担癌マウスの NK 活性についての報告によると, 腫瘍の広がり平行して低下するとされている²⁵⁾。しかし, 癌患者の末梢血 NK 活性についての報告によると, 用いる標的細胞の種類によって異なった傾向を

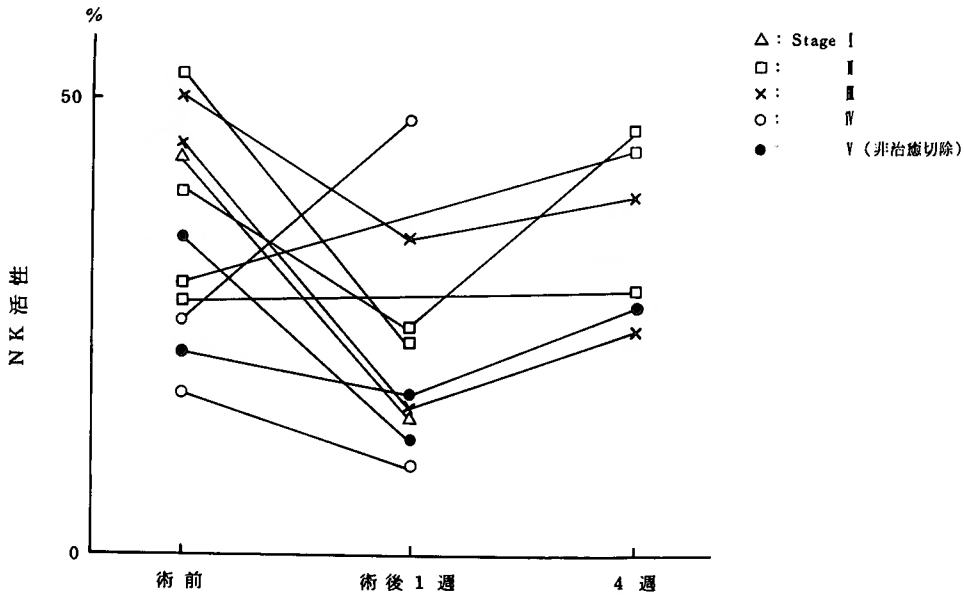


図5 NK 活性の術後推移

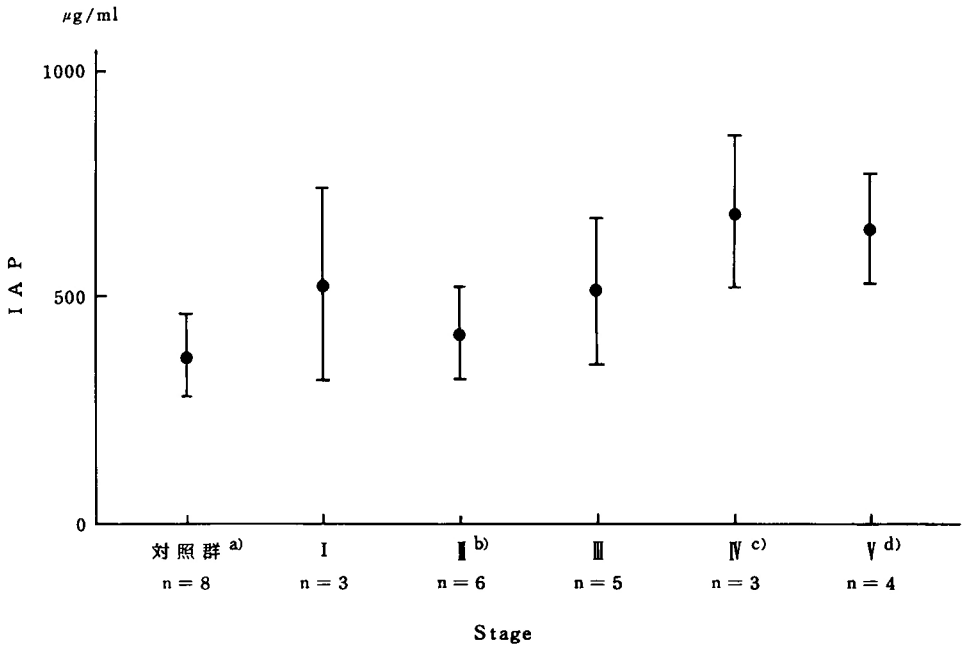


図6 Stage 別血清 IAP 値
a) vs d) $p < 0.05$
b) vs c), d), e) $p < 0.05$

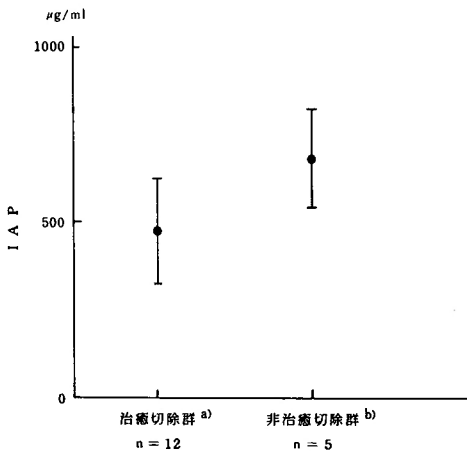


図7 根治度別 IAP 値
a) vs b) $p < 0.05$

示している。Takasugi³⁹⁾ や前之原²⁴⁾ は正常人に比較して癌患者の NK 活性は低下していると報告しており、また Pross³²⁾ は広範な転移例においては低下が明らかであると述べている。Eremin⁸⁾、光永²⁸⁾ も同様の見解であり、tumor burden と平行すると考えている。これに対して Vose⁴⁵⁾、Levin²³⁾ らのように癌

患者の臨床像との間に関係がないと報告しているものもある。田中⁴²⁾、大下³⁰⁾ らは Stage I 胃癌患者においても末梢血 NK 活性が有意に低下していると報告しているが、光永²⁸⁾ はこの相異は標的細胞の違いによるものかも知れないと述べており、また大下³⁰⁾ は NK 細胞が免疫監視機構の一員として生体内腫瘍増殖の初期に作用することを反映したのかも知れないとしている。著者の成績では、対照群と大腸癌患者の間に有意差は認められなかったが、Stage IV および Stage V では NK 活性が対照群に比べて低下していた。リンパ節転移や深達度の進んだ群で末梢血 NK 活性の低下がみられ、また非治癒切除群では治癒切除群に比べて低値を示したことなどから、術前末梢血 NK 活性は癌患者の予後を知るうえで有用なパラメーターのひとつであると考えられた。

大腸癌患者の術後の NK 活性の推移について、田中⁴¹⁾ は手術侵襲によって末梢血 NK 活性が術後早期には著明に低下したが、術後 2 週には術前値に回復したと述べている。また大下³⁰⁾ は進行癌のうち OK-432 術後投与群では、術後 1~4 週にわたり NK 活性の低下ないしその傾向を示したが、OK-432 の術前投与に

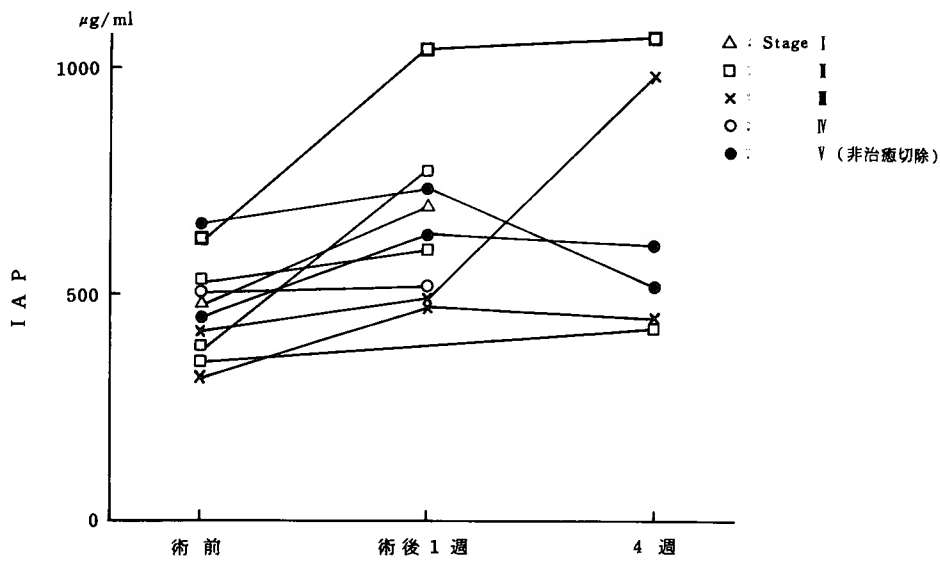


図8 IAP 値の術後推移

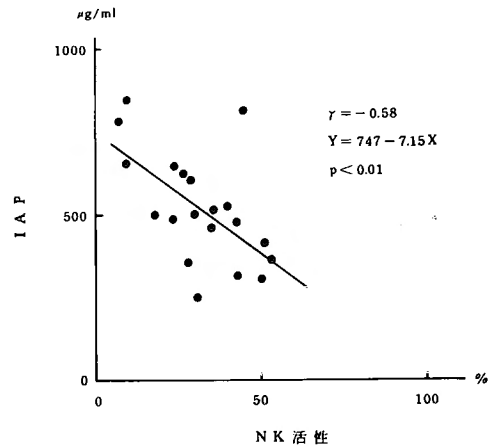


図9 術前のNK 活性とIAP 値の相関

よりこうした術後の低下は消失したと報告している。著者の検討では、術後末梢血 NK 活性の推移において有意差を認めなかったが、これは患者の栄養状態、手術侵襲の大きさ、輸血量、非特異的免疫賦活剤投与などの複雑な因子が関与していたためと考えられた。

IAP は1977年松田ら²⁶⁾によって担癌マウス血清中に見出され、その後ヒト癌患者血清中および癌性腹水中にも増加することが報告された免疫抑制酸性蛋白である²⁷⁾。IAP は分子量約50000、糖含量31.5%、等電点3～3.3の酸性蛋白で in vitro のリンパ球幼若化反応の抑制、ヒトリンパ球の混合培養反応の抑制、また in vivo では遅延型アレルギー反応の抑制、液性抗体産生の抑制、さらに腫瘍増殖促進などの作用をもっている。最近サブレッサーマクロファージの誘導と、

表2 癌組織内浸潤リンパ球サブセット

Stage	I (n=3)		II (n=7)		III (n=6)		IV (n=3)		V (n=4)	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
浸 潤 度										
Leu-1	0	2	4	2	4	1	2	0	3	1
Leu-2a	2	1	6	1	5	1	3	0	4	0
Leu-3a+3b	2	1	7	0	5	1	3	0	4	0
Leu-4	2	1	4	2	5	1	2	1	3	1
HLA-DR	2	0	6	0	4	1	2	0	4	0

(++) 以上の症例は認めなかった。

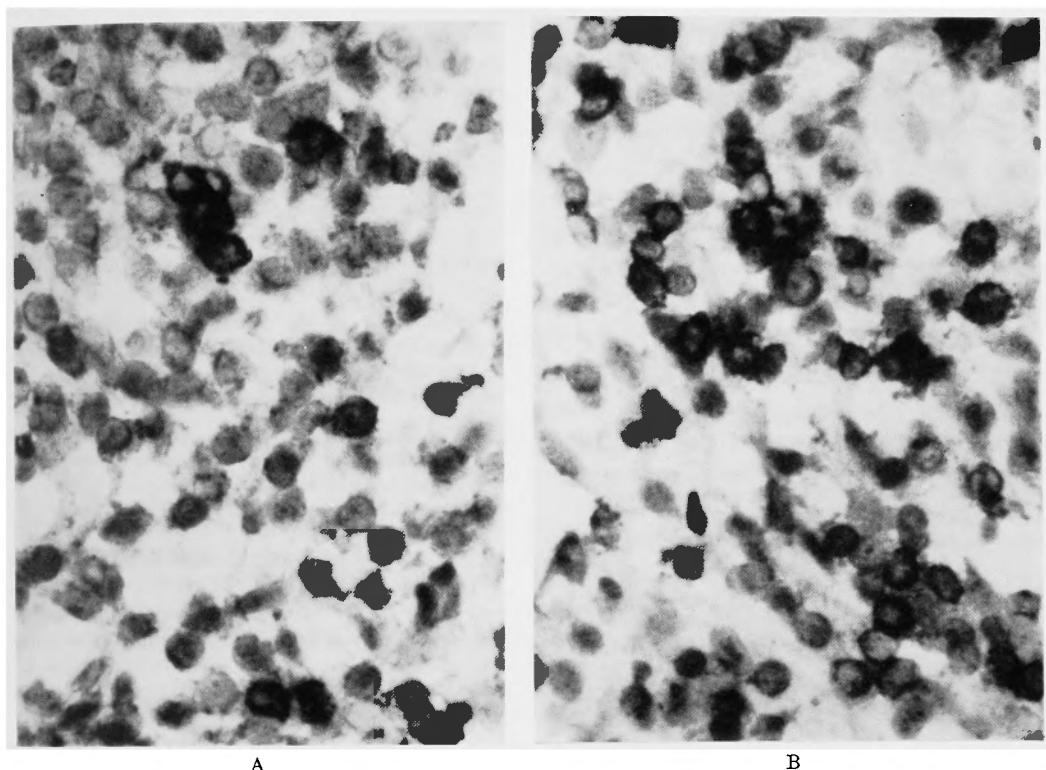


図10 A. Leu-2a 陽性細胞 (×400)
B. Leu-3a+3b 陽性細胞 (×400)

IAP の増量とは平行していることが判明し^{18,35)}, 癌患者における免疫抑制の解明に貢献した。

血清 IAP 値は癌患者では増加しており¹⁷⁾, 平山ら⁴⁶⁾ は IAP は癌患者の Performance status をよく反映していることを明らかにした。著者の成績では, Stage V では対照群に比べて有意に高く, また非治癒切除群では治癒切除群に比べて有意に高値を示し, 血清 IAP 値は癌の進行度をよく反映していた。

術後の血清 IAP 値の推移を検討すると, 大嶋ら³¹⁾ は胃癌, 大腸癌および乳癌患者においては術後1週では術前値より高値となり, 以後次第に低下し, 術後1か月では術前値に回復したと報告しているが, 著者の成績もこれと一致していた。また, 光永²⁸⁾, 佐藤ら³⁴⁾ は予後の不良であった症例において高値が持続したと報告しており, 血清 IAP 値は癌患者の予後を知るうえで, 重要な免疫学的パラメーターのひとつであると考えられた。

末梢血 NK 活性と血清 IAP 値との相関について, 光永²⁸⁾ は胃癌患者において負の相関があることを認め

たが, 秋元¹⁾ は in vitro でヒトリンパ球 NK 活性に対する IAP の抑制作用は認められないことを報告した。著者の成績では末梢血 NK 活性と血清 IAP 値との間に負の相関を認めたが, これは患者の栄養状態を含めた種々の要因の結果であると考えられた。

癌細胞に対する宿主の免疫応答があるとすれば, 癌増殖局所にもっとも直接的に示されると考えられる。癌組織におけるリンパ球, 形質細胞, マクロファージなどの細胞浸潤の程度が, 予後や術後生存率に相關することは, Handley⁴¹⁾ が悪性黒色腫について最初に報告し, その後, Berg³⁾ が乳癌, Black⁴⁾ らが胃癌, Oka²⁹⁾ が食道癌について報告しており, 一般にリンパ球反応と予後が相關すると考えられている。

近年, モノクローナル抗体が導入されるようになり, リンパ球は表面マーカーによって機能的サブセットまで同定できるようになった。菊池²¹⁾ は胃癌において, 非癌粘膜ではB細胞の浸潤が大部分であるのに対し, 癌ではリンパ球反応がある場合にはT細胞の浸潤が圧倒的に多く, しかも初期粘膜内癌ですすでにT細胞性

の浸潤があると報告している。Shimokawara³⁶⁾らは乳癌においても、正常あるいは乳腺良性疾患では乳管周囲にはB細胞が浸潤するのに対して、乳癌ではT細胞浸潤が優越しており、しかも癌組織内T細胞浸潤の強さは、臨床病期の進行するほど弱いと述べている。

久保田ら²²⁾は癌組織内浸潤リンパ球はT細胞優位であるが、癌の進行とともに減少し、また組織内T細胞サブセットでは Leu-2a 細胞が Leu-3a 細胞より多い症例が、特に比較的早期の大腸癌でみられたと報告している。斎藤ら³³⁾は進行大腸癌ではあるが、癌組織内においては癌細胞障害性に働く OKT 8 細胞が主として浸潤しているとしている。著者の成績では、T細胞浸潤は Stage の進行とともに減少したが、T細胞サブセットでは Leu-2a 細胞と Leu-3a+3b 細胞の間に差は認められなかった。

Herbermann は NK 細胞は癌発生の初期または血行性転移の早期に作用すると考えており¹⁴⁾、進行した腫瘍内から分離されたリンパ球では、NK 活性が低いと報告している¹⁵⁾。久保田ら²²⁾は癌組織内の Leu-11 細胞は進行癌ではほとんど染色されず、また一方進行大腸癌では、NK 細胞数がT細胞数より圧倒的に少ないという成績から、NK 細胞は初期の段階において腫瘍からの防衛を行い、腫瘍の進展によって急速に衰えるものであり、NK 細胞が進行癌においても癌抑制に主として働いているとは考えにくいとしている。斎藤ら³³⁾も進行大腸癌での HNK-1 細胞の関与は少ないと述べている。このように癌組織内リンパ球浸潤は癌の増殖および進展に深く関与していると考えられ、局所防衛機構を増強させることによって、癌治療がより一層進歩するものと期待される。

ま と め

大腸癌患者の NK 活性、IAP 値および癌組織内リンパ球浸潤を検討し、次のような結果を得た。

1. 術前末梢血 NK 活性は対照群に比べて、大腸癌患者では有意差なく、Stage IV および Stage V において有意の低下を認め ($p<0.05$, $p<0.05$)、リンパ節転移や深達度がすすむにつれ低下した。非治癒切除群では治癒切除群に比べて有意に低下していた ($p<0.01$)。

2. 術後の NK 活性の推移は一定の傾向を示さなかった。

3. 術前血清 IAP 値は対照群に比べて Stage V で高値を示した ($p<0.05$)。非治癒切除群は治癒切除群に

比べて高値を示した ($p<0.05$)。

4. 術後の血清 IAP 値の推移では術後1週には上昇し ($p<0.01$)、術後4週には術前値に回復する傾向がみられた。

5. 術前末梢血 NK 活性と血清 IAP 値との間には負の相関が認められた ($p<0.01$)。

6. 癌組織内T細胞浸潤は Stage が進むにつれて減少したが、Leu-2a 細胞と Leu-3a+3b 細胞の間に差はみられなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲下さいました石上浩一教授に深く感謝の意を表するとともに、岡 正朗博士、光永 斎博士をはじめとして第2外科教室員の皆様の御協力に深く感謝致します。

引用文献

- 1) 秋元 実: in vitro におけるヒト NK 活性のインターフェロンによる増強。臨床免疫 14: 115-120, 1982.
- 2) Amitage P: Statistical methods in medical research. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1971.
- 3) Berg JW: Infiltration and prognosis in breast cancer. Cancer 9: 935-939, 1959.
- 4) Black MM, Opler SR, Speer FD: Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymphnode in relation to survival. Surg Gyn Obst 98: 725-734, 1954.
- 5) Black MM, Freeman C, Mark T, et al: Prognostic significance of microscopic structures of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. Cancer 27: 703-711 1971.
- 6) Burnet FM: The evolution of bodily defence. Med J Aust 2: 817-826, 1963.
- 7) 大腸癌研究会編: 大腸癌取扱い規約。3版, 東京, 金原出版, 1983.
- 8) Eremin O: NK cell activity in the blood, tumor-draining lymph nodes and primary tumors of women with mammary carcinomas, Natural cell-mediated immunity against tumors. New York, Academic Press, 1980, pp. 1011-1029.
- 9) 福田治郎: 例題演習 応用統計入門。19版, 東京, 日刊工業新聞社, 1982.
- 10) 古江 尚: 癌患者の血中の抑制因子。癌と化学療法 6: 1193-1204, 1979.
- 11) Handley WS: The pathology of melanotic growth in relation to their operative treatment. Lancet 1: 927-936, 1907.
- 12) Herbermann RB, Nunn ME, Lavrin DH, et al: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. 1. Distribution of reactivity and specificity. Int J Cancer 16: 216-229, 1975.

- 13) Herbermann RB, Holden HT: Natural killer cells as antitumor effector cells. *J Natl Cancer Inst* **62**: 441-445, 1979.
- 14) Hervermann RB: NK cells and other natural effector cells. New York, Academic Press, 1982.
- 15) Herbermann RB, Holden HT, Varesio L, et al: Immunologic reactivity of lymphoid cells in tumors. *Contemporary topics in immunology* **10**: 61-78, 1980.
- 16) 平山 隆, 菊池 秀, 森 芳正, 他: 外科臨床における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) および CEA の測定の意義. *癌と化学療法* **7**: 1076-1084, 1984.
- 17) 石田名香雄: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. *医学のあゆみ* **115**: 423-433, 1980.
- 18) Ishida N, Shibata Y, Tamura K: Serum protein factors against self-defence, which are activated in cancer patients. Self-defence mechanism, role of macrophage. 239-250. Tokyo, Tokyo University, 1982.
- 19) 石谷邦彦: 癌患者血清 α_1 Antitrypsin の細胞性免疫抑制作用について. *医学のあゆみ* **115**: 423-433, 1980.
- 20) Kiessling R, Klein E, Wigzell H, et al: Natural killer cells in mice. 1. Cytotoxic cells with specificity for mouse Molony leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *Eur J Immunol* **5**: 112-117, 1975.
- 21) 菊池浩吉: 癌組織におけるリンパ球浸潤の臨床的意義. *日臨外会誌* **40**: 1-6, 1981.
- 22) 久保田芳郎, 武藤徹一郎, 阿川千一郎, 他: 大腸癌患者における末梢血リンパ球サブセット—natural killer 活性と癌組織リンパ球浸潤との対比—. *消化器と免疫* **15**: 34-38, 1985.
- 23) Levin AG: Serial mononuclear cell cytotoxicity levels in breast cancer patients and normal controls. *Proc Am Assoc Cancer Res* **17**: 65-68, 1976.
- 24) 前之原茂穂, 高尾尊身, 愛甲 孝, 他: 消化器癌患者における natural killer (NK) 活性に関する臨床的研究. *日消外会誌* **19**: 1824-1830, 1985.
- 25) McCoy J: ^{51}Cr release cellular lymphocyte cytotoxicity as a possible measure of immunological competence of cancer patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* **14**: 107-110, 1973.
- 26) 松田好司: 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. *医学のあゆみ* **102**: 747-749, 1977.
- 27) 松田好司: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. *医学のあゆみ* **105**: 154-157, 1978.
- 28) 光永 斎: 食道癌および胃癌患者の免疫能—とくに NK 活性および血清 IAP 値について—. *山口医学* **33**: 65-74, 1984.
- 29) Oka M: Immunological studies on esophageal cancer. *Arch Jpn Chir* **50**: 29-44, 1981.
- 30) 大下裕夫, 佐治薫豊, 杉山保幸, 他: 胃癌症例における術前 NK 活性測定の意義と術後 NK 活性低下に対する非特異的免疫賦活剤術前後投与の効果について. *日外会誌* **86**: 203-210, 1985.
- 31) 大嶋一徳: 各種悪性腫瘍および肝硬変患者における血清免疫抑制酸性蛋白 (IAP) について. *癌と化学療法* **8**: 1756-1764, 1981.
- 32) Pross HE, Barnes MG: Spontaneous human lymphocyte-mediated cytotoxicity against tumor target cells. 1. The effect of malignant disease. *Int J Cancer* **18**: 593-604, 1973.
- 33) 斎藤信雄, 猪狩 俊, 栗原陽一, 他: 大腸疾患における浸潤細胞のモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的検索. *消化器と免疫* **11**: 23-27, 1983.
- 34) 佐藤 真: 胃癌患者における術前術後の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) と各種免疫指標の関連について. *癌と化学療法* **8**: 1053-1059, 1981.
- 35) Shibata Y, Tamura K, Ishida N: In vivo analysis of the suppressive effect of immunosuppressive acidic protein, a type of α_1 -acid glyco-protein, in connection with its high level in tumor bearing mice. *Cancer Res* **43**: 2889-2896, 1983.
- 36) Shimokawara I, Imamura M, Yamanaka N, et al: Identification of lymphocyte subpopulations in human breast cancer tissue and its significance: An immunoperoxidase study with anti-Human T- and B-cell sera. *Cancer* **49**: 1456-1464, 1982.
- 37) 高尾尊身 ス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する因子と肺転移株の作成について—. *医学研究* **54**: 78-105, 1984.
- 38) Takasugi M, Mickey MR, Terasaki PI, et al: Reactivity of lymphocytes from normal persons on cultured tumor cells. *Cancer Res* **33**: 2898-2902, 1973.
- 39) Takasugi M, Mickey MR, Terasaki PI, et al: Decline of natural nonselective cell mediated cytotoxicity in patients with tumor progression. *Cancer Res* **37**: 413-418, 1977.
- 40) Talmadge JE: Role of natural killer cells in tumor growth and metastasis, C57BL/6J normal and beige mice, *J Natl Cancer Inst* **65**: 929-935, 1980.
- 41) 田中紀章: 手術侵襲の NK 活性に及ぼす影響. *日外会誌* **84**: 203-210, 1983.
- 42) 田中義憲: 胃癌患者における Natural killer 活性の解析. 1. 進行度との関連性と術後経過. *臨床免疫* **14**: 227-236, 1982.
- 43) 辻 公美: 免疫実験操作法 A. 3版. 1976, pp. 443-446.
- 44) 漆崎一郎: 癌と免疫抑制. *臨床免疫* **11**: 491-501, 1979.
- 45) Vose BM: Natural killers in human cancer. Activity of tumor-infiltrating and draining node lymphocyte. Natural cell-mediated immunity against tumors. New York, Academic Press 1980, pp. 1081-1097.
- 46) Welsh RM: Mouse natural killer cells. Induction specificity and function. *J Immunol* **121**: 1631-1635, 1978.