

## 子宮頸癌の抗腫瘍性エフェクター機構に対する Interleukin 2 (IL-2) の影響に関する研究

岐阜大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 野田克己教授)

山 本 和 重

### Studies on Influence of Interleukin 2 (IL-2) on Antitumor Effector Mechanisms in Patients with Cervical Cancer

Kazushige YAMAMOTO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University School of Medicine, Gifu*

*(Director : Prof. Katsumi Noda)*

**概要** 子宮頸癌を対象として、担癌生体の抗腫瘍性エフェクター機構に対する IL-2 の影響を解析する目的で、患者末梢血単核球の IL-2 添加培養に伴う DNA 合成能、リンパ球サブセットおよび各種キラー活性 [Natural killer (NK), Lymphokine activated killer (LAK), Killer T] の変動について検討した。また NK, LAK 活性は手術後および放射線治療中の変動についても検討を加え、以下の成績を得た。

- 1) DNA 合成能は IL-2 添加培養により進行度とは関係なく対照群と同程度の促進を示した。
- 2) リンパ球サブセットについては IL-2 添加培養により対照群と同様 OKT4/8 比の減少と Leu 7 の減少の軽減を認めた。
- 3) NK 活性は対照群に比し有意の低下を示し、特に II 期, III 期で著明であつた。また IL-2 添加培養により進行度とは関係なく対照群と同程度の増強活性値を示した。
- 4) LAK 活性は対照群と同程度の値を示した。また IL-2 添加培養により進行度とは関係なく対照群と同程度の増強活性値を示した。
- 5) 自家癌に対するキラー活性も IL-2 添加培養により有意に増強する事を認めた。
- 6) 手術後の変動については、NK 活性は術後 1 ~ 2 週目まで低下傾向を示すものの、大半は術後 4 週目で正常範囲までの回復を認めた。LAK 活性はほぼ正常範囲内で経過した。また両活性とも IL-2 添加培養により術後の各時点いずれにおいても治療前と同程度の増強活性値を示した。
- 7) 放射線治療により NK, LAK 活性の低下傾向を認めた。また IL-2 添加培養による両活性の増強活性値は治療終了時点において治療前に比し各々有意の低下を認めた。以上より IL-2 による患者単核球における各種抗腫瘍性エフェクター機構 (NK 細胞, LAK 細胞, 明確ではないが Killer T 細胞) の賦活化が確認され、頸癌の手術治療あるいはより困難性が予測されるものの放射線治療に際しての補助免疫療法として IL-2 を応用し得る可能性が示唆された。

**Synopsis** Changes in DNA synthesis, lymphocyte subsets and various killer activities in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) after IL-2 incubation were studied to analyze the influence of IL-2 on the antitumor effector mechanisms in cervical cancer patients.

The results were as follows.

- 1) DNA synthesis was advanced.
- 2) Decrease in the OKT4/OKT8 ratio and diminished decrease in Leu7 were observed.
- 3) NK activity was significantly lower than that in the control. LAK activity was almost equal to that in the control. Both activities and the killer action on autologous tumor significantly rose after IL-2 incubation.
- 4) After operation, NK activity tended to be reduced for one or two weeks, but returned to the normal range by the 4th week in almost all cases. LAK activity was nearly within the normal range. Both activities after IL-2 incubation were at the same levels as before operation.
- 5) A tendency to a fall in NK and LAK activities was observed under radiation therapy. Both activities after IL-2 incubation were lower than those before radiation therapy.

These results suggest that IL-2 may be applied as an adjuvant immunotherapy following surgical

operation and, though more difficulties are anticipated, applied to radiation therapy of cervical cancer.

**Key words:** Cervical cancer • Interleukin 2 • Killer T cell • Lymphokine activated killer cell • Natural killer cell

## 緒 言

近年免疫応答系なかでも細胞性免疫領域において細胞間相互作用を司る各種調節因子の重要性が取沙汰され、それらの研究が急速に進展している。その中でもとりわけリンフォカインの一つであるIL-2が注目を集めている。IL-2は腫瘍監視機構を担う免疫応答の調節因子として重要視されているばかりでなく、癌免疫療法への応用という立場からも熱い期待が寄せられている<sup>2)</sup>。しかしIL-2の作用に関する研究は緒についたばかりであり未解決の部分も多く、しかも婦人科癌での解析は皆無であり他科との異同も明らかでない。そこで著者は子宮頸癌を対象として、担癌生体の抗腫瘍性エフェクター機構に対するIL-2の影響を解析する目的で、患者末梢血単核球のIL-2添加培養に伴うDNA合成能、リンパ球サブセットおよび各種キラー活性(NK, LAK, killer T)の変動について検討した。さらにNK, LAK活性に関しては手術後および放射線治療中の変動についても検討を加えた。

## 研究方法

### 1. 研究対象

対象は当科にて治療した頸癌患者75例で、臨床進行期別では0期16例、I期22例、II期26例、III期11例である。対照群は健康婦人、子宮筋腫、良性卵巣腫瘍および子宮脱患者計47例である。

### 2. 研究方法

#### 1) 被検単核球の調整

①新鮮単核球(新鮮, fresh peripheral blood mononuclear cells, Fresh PBMC)は、ヘパリン加末梢血よりFicoll-Paque (Pharmacia Fine Chemicals)比重遠心法にて単核球分画を採取し、PBS液(JIMRO)で3回洗浄後培養液に浮遊させ実験に供した。②IL-2添加培養単核球(IL-2添加, IL-2 incubated PBMC)は、 $1 \times 10^6$ /ml濃度の被検単核球(新鮮)3~10mlを組織培養フラスコ(Falcon 3013)に入れ、RPMI 1640液(IBM)で希釈した10%partially purified IL-2 (p.p. IL-2)

(IBM)を同量あるいはrecombinant IL-2 (re. IL-2) (シオノギ製薬)200u/mlを加え、CO<sub>2</sub>培養器にて37℃5日間培養し、PBS液で1回洗浄後培養液に浮遊させ実験に供した。③IL-2無添加培養単核球(IL-2無添加, Non IL-2 incubated PBMC)は、上記培養中10%p.p. IL-2の代りにRPMI 1640液を加えて同様に培養し実験に供した。培養液は、10%ヒトAB血清(IRVINE SCIENTIFIC)加RPMI 1640液を用いた。

#### 2) DNA合成能の測定

$1 \times 10^6$ /ml濃度の被検単核球(新鮮)を、96穴平底マイクロテストプレート(Falcon 3072)に100  $\mu$ l/well加え、さらにRPMI 1640液で希釈した10%p.p. IL-2を100  $\mu$ l/well加え、CO<sub>2</sub>培養器にて37℃120時間培養した。培養終了6時間前に、<sup>3</sup>H-thymidine (<sup>3</sup>H-TdR) (NEN)を0.4  $\mu$ Ci/well添加、培養終了後マイクロハーベスター(Bellco)にて単核球を採取し、<sup>3</sup>H-TdRの摂取量をシンチレーションカウンターにて測定した(E値)。またコントロールとしてRPMI 1640液を100  $\mu$ l/well加えて培養した際の<sup>3</sup>H-TdRの摂取量も同時に測定した(C値)。実験はすべてtriplicateで行い、各々の平均cpm値を求め、E/C値を算定しStimulation Index (SI)として表した。

#### 3) リンパ球サブセットの測定

$1 \times 10^7$ /ml濃度の被検単核球(新鮮, IL-2添加, IL-2無添加)をスピッツに100  $\mu$ l加え、さらにFITC標識モノクローナル抗体をOKT4およびOKT8 (Ortho-mune)は10  $\mu$ l, Leu 7 (Becton Dickinson)は5  $\mu$ l加え、4℃30分間暗室下で反応させた。反応終了後PBS液で2回洗浄し、PBS液2mlに再浮遊させ、レーザーフローサイトメーター(CYTOFLUOROGRAP system 50-H and Ortho Diagnostic system 2151)で分析し、リンパ球領域中の蛍光陽性細胞の百分率を求めた。また、被検単核球の総数はトリパンブルー染色法により算定した。

#### 4) NK活性, LAK活性の測定

標的細胞としてNK活性はNK感受性のK562細胞を、LAK活性はNK非感受性のDaudi細胞を用いた。まず標的細胞 $1 \times 10^6$ 個に $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$  (NEN)  $100\mu\text{Ci}$ を加え、 $\text{CO}_2$ 培養器で $37^\circ\text{C}$  60分間培養しラベルした。ラベル後2回PBS液で洗浄し、培養液に $1 \times 10^6/\text{ml}$ 濃度に再浮遊させ、 $^{51}\text{Cr}$ 標識標的細胞とした。次に $1 \times 10^6/\text{ml}$ 濃度の被検単核球(新鮮、IL-2添加)を96穴U底マイクロテストプレート(Linbro)に $200\mu\text{l}/\text{well}$ 加え、さらに上記 $^{51}\text{Cr}$ 標識標的細胞を $5\mu\text{l}/\text{well}$ 加え、850rpmで5分間遠沈した後、 $\text{CO}_2$ 培養器にて $37^\circ\text{C}$  4時間培養した。培養終了後、Supernatant Collection System (Flow Labo.)にて培養上清を採取し、遊離 $^{51}\text{Cr}$ 活性をガンマカウンターにて測定した(E値)。また $^{51}\text{Cr}$ 標識標的細胞を培養液のみで培養した際の遊離 $^{51}\text{Cr}$ 活性(S値)および細胞破壊剤(1N HCl)で培養した際の遊離 $^{51}\text{Cr}$ 活性(M値)も同時に測定した。実際はすべてtriplicateで行い、各々の平均cpm値を求め $[(E-S)/(M-S)] \times 100$ を算定し% Cytotoxicityとして表した。

#### 5) 自家癌に対するキラー活性の測定

手術時摘出された腫瘍組織をRPMI 1640液でよく洗浄し、凝血塊、壊死部を充分取り除いた後、眼科用鉗でペースト状になるまで細切した。そして0.25% PBS-Trypsin (阪大微研)を加え5分間攪拌し上清を採取した。これを4回繰り返す、2回目以降の上清を収集した。さらにHanks液(日水製薬)で2回洗浄後メッシュNo. 48 (SANPO)を通し、培養液2mlに再浮遊させた。次にPercoll連続勾配法を施行した。Percoll連続勾配液は、50% Percoll液 (Pharmacia Fine Chemicals) 20mlをチューブ(COREX)に入れ、16,000rpmで15分間遠沈し作製した。それに細胞浮遊液を1ml静かに加え1,700rpmで30分間遠心後、腫瘍細胞層を採取した。そしてHanks液で2回洗浄後、トリパンブルー染色法により生細胞数を算定し、培養液に $1 \times 10^5/\text{ml}$ 濃度に再浮遊させ腫瘍細胞浮遊液とした。これを60穴マイクロテストプレート(Falcon 3034)に $10\mu\text{l}/\text{well}$ 加え、 $\text{CO}_2$ 培養器で $37^\circ\text{C}$  4時間培養した。培養後培養液で1回洗浄し、 $4 \times 10^6/\text{ml}$ の被検単核球(新鮮、IL-2添加)を $10\mu\text{l}/$

well加え $\text{CO}_2$ 培養器で $37^\circ\text{C}$  24時間培養した。培養後Hanks液で2回洗浄し、メイギムザ染色にて腫瘍細胞数を測定した(E値)。また腫瘍細胞を培養液のみで培養した際の腫瘍細胞数(C値)も同時に測定した。腫瘍細胞の同定は摘出標本のスタンプスメアーとの形態学的比較検討によった。実験はすべてtriplicateで行い、各々の平均細胞数を求め $[(C-E)/C] \times 100$ を算定し% Cytotoxicityとして表した。

なお、NK活性、LAK活性および自家癌に対するキラー活性については、基礎実験でIL-2無添加5日間培養でいずれも活性値の軽度の低下を認めたので、実験の都合上これらの活性については新鮮単核球とIL-2添加培養単核球との比較にてその影響を検索した。

### 研究成績

#### 1. DNA合成能に及ぼすIL-2の影響

DNA合成能は頸癌全体ではSI  $13.4 \pm 9.7$ 、進行期別では0期 $15.8 \pm 11.6$ 、I期 $11.8 \pm 6.9$ 、II期 $14.3 \pm 11.6$ 、III期 $11.0 \pm 9.8$ であり、対照群の $13.4 \pm 9.7$ とほぼ同程度の増強度を示した(図1)。

#### 2. リンパ球サブセットに及ぼすIL-2の影響

培養5日目の生細胞数は培養前に比しIL-2添加培養では $56.9 \pm 15.3\%$ 、IL-2無添加培養では $50.1 \pm 12.6\%$ に減少していたが、両者間に有意差は認めなかつた。また対照群では各々 $55.3 \pm 11.9\%$ 、 $49.4 \pm 9.5\%$ で、頸癌との間に有意差は認めなかつた。次に、新鮮単核球中におけるリンパ球サブセットは表1の如く、OKT4  $38.0 \pm 5.7\%$ 、OKT8  $29.2 \pm 3.9\%$ 、Leu7  $20.4 \pm 5.9\%$ であり対照群とほぼ同程度の比率であつた。IL-2添加培養ではIL-2無添加培養に比してOKT4の比率の減

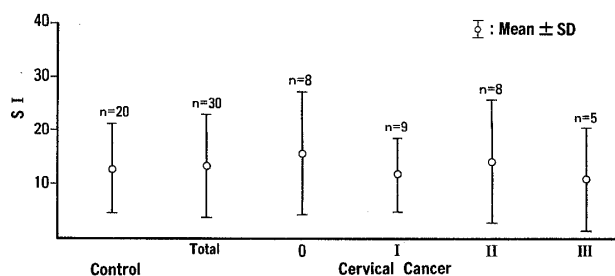


図1 DNA合成能

表1 リンパ球サブセットの頻度

Control (n=5)			
Cell fractions	F	N	I
OKT4(%)	41.2 ± 6.5*	43.6 ± 6.1	39.5 ± 7.3
OKT8(%)	28.8 ± 5.6	27.6 ± 5.4	35.1 ± 5.4
Leu 7(%)	24.8 ± 7.4	15.5 ± 4.6	22.8 ± 6.0
OKT4/8	1.49 ± 0.41	1.62 ± 0.35	1.15 ± 0.29

Cervical cancer (n=7 : Stage I n=3, Stage II n=3, Stage III n=1)

Cell fractions	F	N	I
OKT4(%)	38.0 ± 5.7	40.4 ± 4.9	36.2 ± 5.2
OKT8(%)	29.2 ± 3.9	28.8 ± 4.3	33.6 ± 4.0
Leu 7(%)	20.4 ± 5.9	12.3 ± 5.2	19.0 ± 8.2
OKT4/8	1.33 ± 0.33	1.43 ± 0.31	1.10 ± 0.23

F : Fresh PBMC, N : Non IL-2 incubated PBMC, I : IL-2 incubated PBMC, \* : Values expressed the mean ± SD.

少, OKT8の比率の上昇を認め, OKT4/8比は IL-2無添加培養 $1.43 \pm 0.31$ , IL-2添加培養 $1.10 \pm 0.23$ と, 有意の減少を認め ( $p < 0.05$ ), 対照群においても同様の傾向を認めた。また Leu 7については, IL-2無添加培養では $12.3 \pm 5.2\%$ と新鮮単核球のそれに比して有意の減少 ( $p < 0.05$ ) を認めたが, IL-2添加培養では $19.0 \pm 8.2\%$ と, 減少は軽度であった (表1)。

### 3. NK 活性とそれに及ぼす IL-2の影響

NK 活性は, 頸癌全体では% Cytotoxicity  $26.2 \pm 15.6\%$ , 進行期別では0期 $36.4 \pm 16.7\%$ , I期 $29.7 \pm 16.3\%$ , II期 $23.2 \pm 14.5\%$ , III期 $17.2 \pm 10.3\%$ であり, 対照群の $34.0 \pm 13.2\%$ に比し有意の低下を認め ( $p < 0.05$ ), 特にII期 ( $p < 0.05$ ), III期 ( $p < 0.01$ ) で著明であった。さらに IL-2添加培養により頸癌全体では $75.6 \pm 11.5\%$ , 進行期別では0期 $77.1 \pm 13.8\%$ , I期 $75.4 \pm 11.4\%$ , II期 $74.5 \pm 9.5\%$ , III期 $76.4 \pm 16.0\%$ と, すべて有意の増強活性値を示し (各々  $p < 0.001$ ), その値は対照群の $78.1 \pm 10.9\%$ とほぼ同程度であった (図2)。

### 4. LAK 活性とそれに及ぼす IL-2の影響

LAK 活性は, 頸癌全体では% Cytotoxicity  $2.5 \pm 3.6\%$ , 進行期別では0期 $1.5 \pm 2.0\%$ , I期 $3.2 \pm 2.9\%$ , II期 $2.2 \pm 3.3\%$ , III期 $3.3 \pm 5.9\%$ で

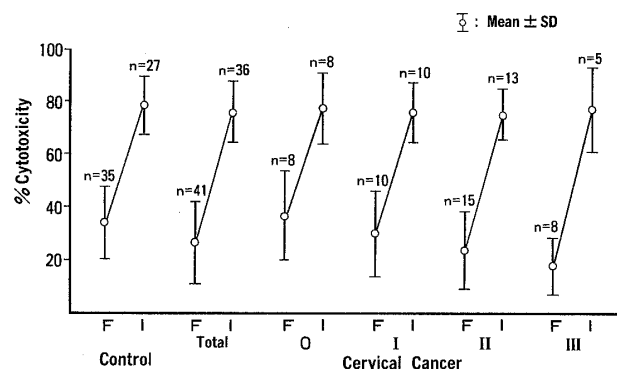


図2 NK 活性

F : Fresh PBMC, I : IL-2 incubated PBMC.

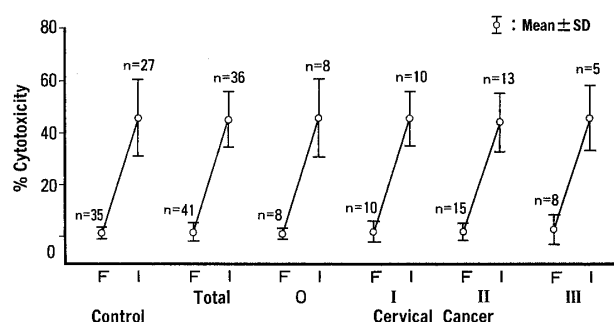


図3 LAK 活性

F : Fresh PBMC, I : IL-2 incubated PBMC.

表2 自家癌に対するキラー活性

(% Cytotoxicity)

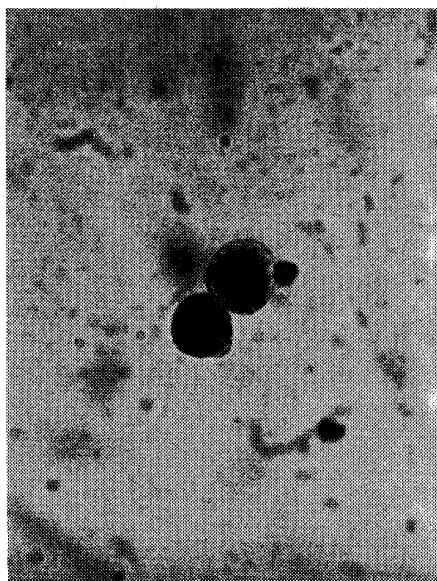
Case	Stage	F	I
1	IIb	8.5	51.6
2	IIb	16.8	37.6
3	IIb	15.0	45.2
Mean ± SD		13.4 ± 4.4	44.8 ± 7.0

F : Fresh PBMC, I : IL-2 incubated PBMC.

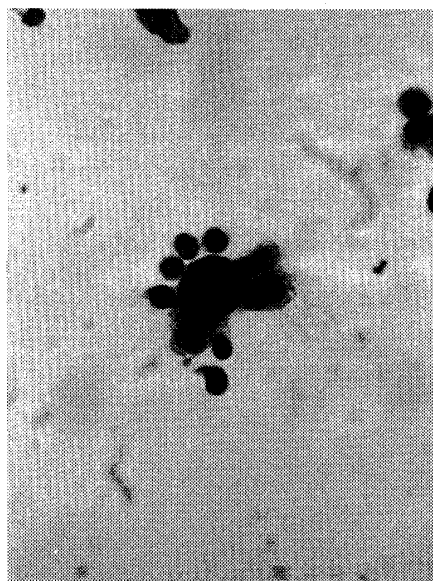
あり, 対照群の $2.2 \pm 2.3\%$ とほぼ同程度の値を示した。さらに IL-2添加培養により頸癌全体では $45.5 \pm 11.4\%$ , 進行期別では0期 $45.9 \pm 15.3\%$ , I期 $45.7 \pm 10.6\%$ , II期 $44.8 \pm 10.6\%$ , III期 $46.5 \pm 11.6\%$ と, すべて有意の増強活性値を示し (各々  $p < 0.001$ ), その値は対照群の $46.5 \pm 13.8\%$ とほぼ同程度であった (図3)。

### 5. 自家癌に対するキラー活性に及ぼす IL-2の影響

初代培養の困難性から現在のところ成功したのはこの3例のみであるが, 新鮮単核球の% Cytotoxicity  $13.4 \pm 4.4\%$ に比し, IL-2添加培養単



Fresh PBMC (×1,000)



IL-2 incubated PBMC (×1,000)

写真1 Case 3 IIb

核球のそれは $44.8 \pm 7.0\%$ と有意の増強を認めた ( $p < 0.01$ ) (表2). また新鮮単核球を加えた well では左写真の如く腫瘍細胞周囲に単核球の存在があまり認められないのに比し, IL-2 添加培養単核球を加えた well では右写真の如き腫瘍細胞周囲への単核球の集簇像が多数見られ, あたかも腫瘍細胞を攻撃しているかの如き様相を認めた (写真1).

#### 6. NK 活性の手術後変動とそれに及ぼす IL-2 の影響

術後1～2週特に1週目まで低下傾向を示すものの, 2週目より改善傾向を認め4週目では大半の症例が正常値を示した(図4). また IL-2 添加培養後の NK 活性値は, 術後各時点いずれにおいても治療前と同程度であつた (図5).

#### 7. LAK 活性の手術後変動とそれに及ぼす IL-2 の影響

手術後の LAK 活性は, ほぼ正常範囲内で経過した(図6). また IL-2 添加培養後の LAK 活性値は, 術後各時点いずれにおいても治療前と同程度であつた (図7).

#### 8. NK 活性の放射線治療中変動とそれに及ぼす IL-2 の影響

放射線治療中の NK 活性は, 大半は正常範囲以下で経過した(図8). また IL-2 添加培養後の NK

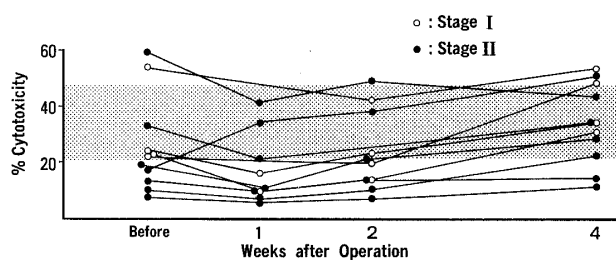


図4 手術治療前後における NK 活性の経時的変動  
 ■ : Normal range of Fresh PBMC.

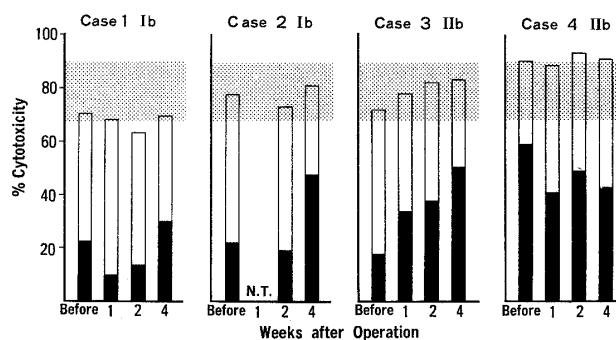


図5 手術治療前後における IL-2 による NK 活性の経時的変動  
 ■ : Fresh PBMC, □ : IL-2 incubated PBMC, N.T.: Not tested, ■ : Normal range of IL-2 incubated PBMC.

活性値は, 治療前に比し低下傾向を示し (図9), 治療前の %Cytotoxicity  $80.2 \pm 10.6\%$  に比し終了時点において  $58.5 \pm 2.1\%$  と有意の低下を認め

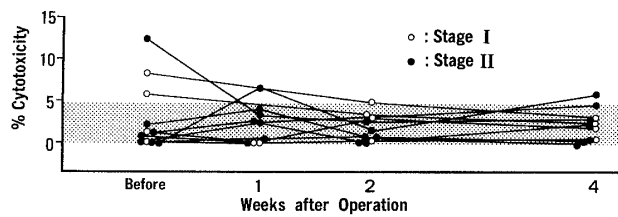


図6 手術治療前後におけるLAK活性の経時的変動  
 ■ : Normal range of Fresh PBMC.

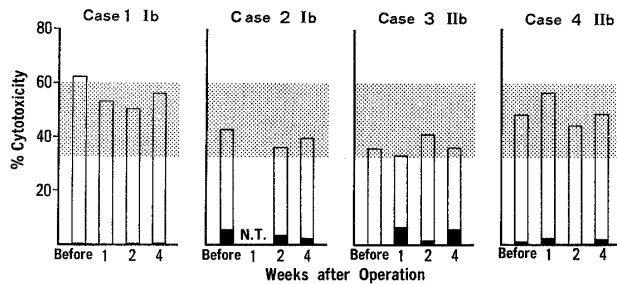


図7 手術治療前後におけるIL-2によるLAK活性の経時的変動  
 ■ : Fresh PBMC, □ : IL-2 incubated PBMC, N.T.: Not tested, ■ : Normal range of IL-2 incubated PBMC.

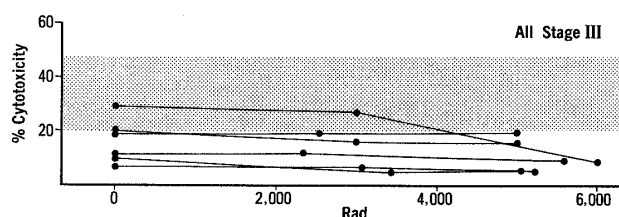


図8 放射線治療中におけるNK活性の経時的変動  
 ■ : Normal range of Fresh PBMC.

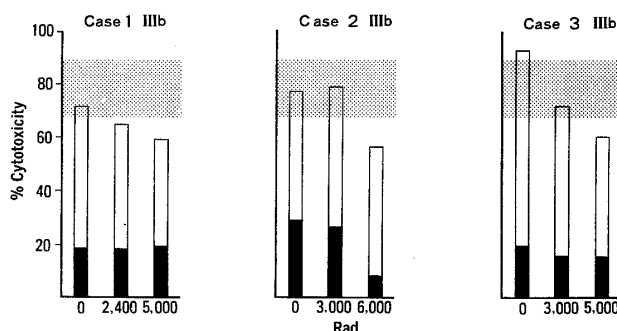


図9 放射線治療中におけるIL-2によるNK活性の経時的変動  
 ■ : Fresh PBMC, □ : IL-2 incubated PBMC, ■ : Normal range of IL-2 incubated PBMC.

た ( $p < 0.05$ ).

9. LAK活性の放射線治療中変動とそれに及ぼすIL-2の影響

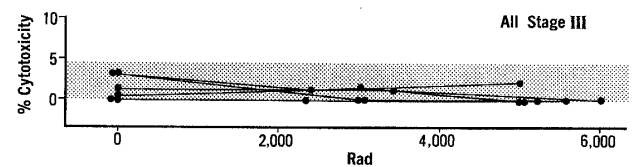


図10 放射線治療中におけるLAK活性の経時的変動  
 ■ : Normal range of Fresh PBMC.

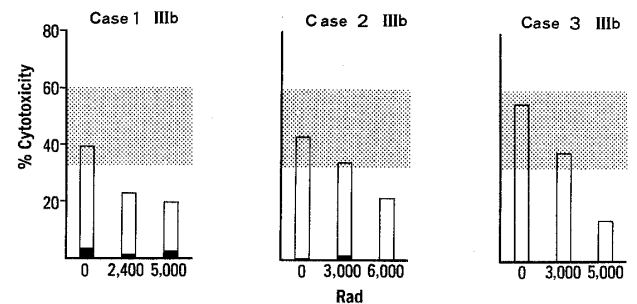


図11 放射線治療中におけるIL-2によるLAK活性の経時的変動  
 ■ : Fresh PBMC, □ : IL-2 incubated PBMC, ■ : Normal range of IL-2 incubated PBMC.

放射線治療中のLAK活性は、ほぼ正常範囲内で経過した(図10)。またIL-2添加培養後のLAK活性値は、治療前に比し低下傾向を示し(図11)、治療前の% Cytotoxicity  $45.9 \pm 8.6\%$ に比し終了時点において  $18.5 \pm 3.6\%$ と有意の低下を認めた ( $p < 0.01$ )。

## 考 案

IL-2添加培養により単核球のDNA合成能の促進を認めたことから、頸癌では健常人と同様IL-2に反応し増殖する細胞の存在が示唆された。また、リンパ球サブセットの解析では、IL-2無添加培養に比しIL-2添加培養でOKT 4/8比の有意の減少を認め、OKT 4に比しOKT 8の%変動の著明なことから、IL-2はOKT 8により大きく影響する事が推察された。一方Leu 7については、培養前に比しIL-2無添加培養で有意の低下を認めたがIL-2添加培養では低下は少なく、Leu 7にも影響を及ぼしている可能性を認めた。このことからIL-2に反応する細胞はOKT 8あるいはLeu 7陽性細胞群である可能性が示唆された。そしてIL-2添加培養によりNK活性の増強、LAK活性の誘導増強、少数例ではあるが自家癌に対するキラー活性の増強を認めたことから、これらIL-2に反応する細胞は

NK 細胞, LAK 細胞および明確ではないが killer T 細胞群である事が推察された。

IL-2のNK活性増強作用に関する報告は多く、その作用機序として interferon  $\gamma$  を介するという報告もあるが IL-2の直接作用も考えられている。NK 細胞の表面マーカーとして Leu 7が代表的であるが、最近 Leu 11a<sup>+</sup>Leu 7<sup>-</sup>に一番強いNK活性があり Leu 11a<sup>-</sup>Leu 7<sup>+</sup>はより未熟な細胞群であるという知見が出されており、今後 Leu 11a, Leu 7を用いての two color analysis での検討も必要であろうと思われた。

LAK 細胞は、1982年 Grimm et al.が癌患者末梢血単核球を IL-2で培養するとNK非感受性である固形癌に対して障害活性を示す細胞群が誘導され、しかもその活性は正常細胞には及ばず癌化細胞に選択的であると報告し<sup>4)</sup>、注目を浴びたのに始まる。熊谷も各種癌患者の末梢血リンパ球を IL-2存在下で培養する事によりその相当数にLAKが誘導され、しかも例外なく自己の癌に対して障害活性を示したと報告している<sup>3)</sup>。著者も3例と少数例であるが IL-2培養により自家癌に対するキラー活性の増強を認めた。しかしこれに関与しているエフェクター細胞がLAK細胞か killer T 細胞かはそれ以上の詳細な検討を施行していないので不明である。NK細胞の関与に関しては、活性化NK細胞とLAK細胞との異同が明確でない故に狭義のNK細胞がどれだけ関与しているのか問題は残ると思われた。LAK細胞の表面マーカーは Grimm et al.によると OKT 3<sup>+</sup>, OKT 8<sup>+</sup>, OKM<sub>1</sub><sup>-</sup>であり、その前駆細胞は nonT, nonNK の null 細胞であると報告している<sup>4)</sup>。一方熊谷は、LAK細胞の前駆細胞が OKT 3<sup>-</sup>, Leu 7<sup>-</sup>, Leu 11a<sup>+</sup>のNK細胞の中でも最も強くNK活性を発現しているサブセットであるとし、LAK細胞の前駆細胞の一つはNK細胞であると報告している<sup>3)</sup>。しかしPHAなどのレクチンやアロ抗原で刺激するとT細胞分画からもLAKが誘導される事から、LAK細胞およびその前駆細胞の帰属については更なる検討が必要であろうと思われた。

さらに著者はNK, LAK活性の手術後および

放射線治療中の変動について検討した。この実験より著者は p.p. IL-2の代りに re. IL-2を使用した。基礎実験にてNK, LAK活性の増強率において両者間に有意差を認めていない事から、両者を同レベルで議論する事に問題はないと思われた。手術、放射線照射によつて細胞性免疫能の低下が見られる事は広く知られており、これらの侵襲による細胞性免疫不全状態は癌細胞の増殖、転移を促進すると推定されている。一方NK細胞は in vivo における癌の発生、増殖、転移の抑制機構に関与している可能性が示唆されており、免疫監視機構において重要な役割を果たしているものと考えられている<sup>3)</sup>。この事から、NK活性の低下防止は転移、再発を予防する上で意義ある事と思われる。一方 Rosenberg et al.は動物実験でLAK細胞を担癌生体に投与し癌の肺転移を有意に阻止し得たとして注目を浴びた<sup>5)</sup>。今回の検索において、手術後あるいは放射線治療中に細胞性免疫能が低下している状況下で in vitro ではあるが IL-2添加培養によりLAK活性の誘導増強を認めた事は、NK活性の増強とともに IL-2が術後あるいは放射線治療中の補助免疫療法として応用され得る可能性を示唆したものと思われる。但し、放射線治療の場合は手術治療に比し IL-2による両活性増強度の減弱を認めており、放射線による単核球総数の減少をも考慮に入れると、放射線治療中への応用はより困難である事が推測された。

現在頰癌の治療法として、手術、放射線治療法が主体である事は異論のないところである。しかしながら手術治療例の予後は手術不能例に比し数段良好であるものの、なお少数例において術後転移、再発を認め、手術不能例即ち放射線単独治療例の予後は極めて不良というのが現状である。近年癌治療成績の向上という目的で、種々の科で集学的治療という事がさかんに叫ばれ、頰癌においても手術、放射線、化学、免疫療法併用による集学的治療が試みられているが<sup>1)</sup>、その際の補助免疫療法として IL-2が応用され得る可能性を示唆したものと思われる。

稿を終えるに臨み、御指導御校閲を賜りました恩師野田克己教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、多くの御助

言をいただいた白木信一郎助教授, 山田新尚講師並びに森秀弘博士に心から謝意を表します。

本論文の要旨の一部は第37回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

#### 文 献

1. 秋谷 清: 子宮頸癌, とくに化学・免疫療法と放射線療法との併用効果について. 日産婦誌, 33: 1328, 1981.
2. 羽室純爾: IL-2 の癌免疫療法剤としての応用. 治療学免疫薬理, 3: 142, 1985.
3. 熊谷勝男: 抗腫瘍抵抗性に関与するキラー細胞. 癌と化療, 12: 726, 1985.
4. Grimm, E.A., Mazumder, A., Zhang, H.Z. and Rosenberg, S.A.: Lymphokine-activated killer cell phenomenon Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2-activated autologous human peripheral blood lymphocytes. J. Exp. Med., 155: 1823, 1982.
5. Mazumder, A. and Rosenberg, S.A.: Successful immunotherapy of natural killer-resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive transfer of syngeneic lymphocytes activated in vitro by interleukin 2. J. Exp. Med., 159: 495, 1984.

(特別掲載 No. 6026 昭61・8・5受付)