口腔癌患者の培養がん細胞に対する抗体依存性

細胞性細胞障害 (ADCC) の研究

第2報 臨床的研究

塚本 喜作

Studies on antibody dependent cell mediated cytotoxicity

in oral cancer patients against cultured cancer cells

II. Clinical study

Kisaku TUKAMOTO

緒 言

現在癌の免疫療法が脚光を浴びている。腫瘍免疫学の基礎としての発展は著しい。癌に対してヒトの免疫能が働いていることは、Johnson¹⁾, Everson²⁾, Burkitt³⁾ による腫瘍の自然退縮性の報告を初めとし、その主体はリンパ球を中心とした細胞性免疫が、大きな役割を果たしていると考えられてきた。癌に対する免疫能の測定のため *in vivo* の反応では皮膚反応が、*in vitro* 反応としてはリンパ球数、T B population の百分率、リンパ球幼若化反応、マクロファージ遊走試験、直接細胞障害試験が行われている。一方、Perlmann⁴⁾ らにより微量の抗体価の存在下でリンパ球が標的細胞に破壊的に働く機序が明らかとなり、抗体依存性細胞性細胞障害 (ADCC と略す) と名付けられた。担癌体における ADCC の存在は Ratliff⁵⁾, Ting⁶⁾, Stratton⁷⁾ らにより明らかにされ、実験的にマウスで菊地⁸⁾ が明らかにしている。一方、ADCC 抗体の存在は Hersey⁹⁾, Hakala¹⁰⁾ らによって証明されている。今回著者は口腔領域の扁平上皮癌患者の ADCC 活性を検討する目的で、先報で十分な基礎的検討を行い方法を確立したので、本報では臨床的に応用して口腔内扁平上皮癌患者のリンパ球の ADCC 活性、および血清中の ADCC 関与抗体の検索を行った成績を報告する。

材 料 と 方 法

1. 対 象

口腔外科患者は本学所属病院口腔外科、耳鼻科を受診し、組織学的に扁平上皮癌と確定診断された患者 50 名で、これに消化器癌患者 33 名を対象とした。対照として正常者合計 69 名のリンパ球を用いた。

2. 標的細胞

東京医科歯科大学第 2 口腔外科学教室藤林孝司講師より分与された口腔歯肉由来扁平上皮癌細胞¹¹⁾ (Ca-9-22, 以下 Ca と略す) を用いた。

3. 抗 Ca 抗体

上記の Ca 細胞をウサギ耳静脈に免疫して作製した。その特性については前報ですでに述べた。

4. 効果細胞

対象のヘパリン加末梢血より Böyum¹²⁾ の比重遠心法にて分離したリンパ球を用いた。

5. ADCC 反応

1) MMC 存在下での ADCC

前報の条件に従った。すなわち $10 \times 10^5/\text{ml}$ Ca 細胞に $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ の MMC を加え、 $1:10^3$ の抗血清、効果細胞を加え 20 時間反応させ、0.1% トリパンブルーで染色、0.1M クエン酸処理を行い、生細胞の核のみを算定した。前報の式で ADCC 活性を測定し、NK 活性は求めなかった。

2) MMC 一時処理法

$2.5 \times 10^5/\text{ml}$ の Ca 細胞を $0.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ MMC で 30 分間処理、洗浄後、前項と同様に行った。本法では ADCC とともに NK 活性も算出した。

3) MMC で無処理法

$0.625 \times 10^5/\text{ml}$ の Ca 細胞をそのまま用いて行った。

東京医科大学口腔外科学教室

(主任：内田安信教授)

Department of Oral Surgery, Tokyo Medical College (Chief: Prof. Yasunobu Uchida)

受付日：昭和 57 年 3 月 24 日

6. ADCC 抗体の検出

抗 Ca 血清の代わりに患者血清を用い、効果細胞として正常人リンパ球を用いて ADCC 活性を用いた。

結 果

1. MMC 存在下の ADCC 活性

口腔癌患者10名, 正常者17名について ADCC を行った。その結果は図1に示すように平均値で表現すると, E/T 比 10 の患者群 $26.5 \pm 18.8\%$, 正常群 $30.6 \pm 14.9\%$, E/T 比 20 で患者群 $58.1 \pm 38.0\%$, 正常群 $46.1 \pm 17.3\%$, E/T 比 40 で患者群 (4名) $64.5 \pm 27.4\%$, 正常群 $60.5 \pm 27.6\%$ で, E/T 比 20, 40では患者群がわずかに高値を示したが, いずれの場合にもその差は推計学的に危険率5%で, 有意な差を認めなかった。

2. MMC 一時処理後の ADCC 活性

口腔癌患者17名, 消化器癌患者12名の ADCC 活性な

図1 正常人と癌患者の ADCC 活性 (MMC 存在下)

図3 正常人と癌患者の ADCC 活性 (標的細胞: MMC 無処理)

らびに NK 活性を, 対照の正常者27名と比較した。ADCC 活性は図2に示すように E/T 比 10 で口腔癌術前患者群 (9名) $26.4 \pm 14.9\%$, 口腔癌術後患者群 (8名) $33.5 \pm 24.9\%$, 消化器癌患者群 $24.1 \pm 24.4\%$, 正常群 $27.9 \pm 16.7\%$, E/T 比 20 で口腔癌術前患者群 (8名) $43.1 \pm 21.3\%$, 術後患者群 (8名) $43.6 \pm 20.6\%$, 消化器癌患者群 $42.1 \pm 35.8\%$, 正常群 $35.2 \pm 12.3\%$, E/T 比 40 で口腔癌患者群 (5名) $44.2 \pm 17.2\%$, 術後患者群 (4名) $66.9 \pm 10.5\%$, 消化器癌患者群 (10名) $48.1 \pm 40.7\%$, 正常群 $49.8 \pm 14.7\%$ であり, 口腔癌術後患者群と正常群の間では危険率5%で, 推計学的に有意の差があった。

3. MMC 無処理癌細胞に対する ADCC

上記の2つの系でのマイトマイシンCが反応に影響を及ぼす可能性を除外するために, MMCを加えない系で口腔癌患者20名, 消化器癌患者21名, 正常者25名の ADCC 活性を測定した。口腔癌患者はさらに, 手術前

図2 正常人と癌患者の ADCC 活性 (標的細胞: MMC 一時処理)

図4 口腔癌患者の手術前, 後における ADCC 活性の変動 (標的細胞: MMC 無処理)

図5 正常人と癌患者のNK活性
(標的細胞: MMC 一時処理)

図6 正常人と癌患者のNK活性
(標的細胞: MMC 無処理)

図7 口腔癌患者の手術前後におけるNK活性の変動
(標的細胞: MMC 無処理)

患者群11名, 手術後患者群6名, 再発患者群3名に分けて観察した。図3, 4に示すように ADCC 活性は E/T 比 10 で口腔癌術前患者群 $24.7 \pm 16.4\%$, 術後患者群 $21.6 \pm 17.0\%$, 再発患者群 $10.9 \pm 17.1\%$, 消化器癌患者群 $27.9 \pm 27.6\%$, 正常者群 $23.9 \pm 19.1\%$ であり, E/T 比 20 では口腔癌術前患者群 $28.4 \pm 18.5\%$, 術後患者群 $37.6 \pm 24.5\%$, 再発患者群 $32.0 \pm 21.3\%$, 消化器癌患者群 $35.7 \pm 22.0\%$, 正常者群 $39.0 \pm 22.6\%$, E/T 比 40 では口腔癌術前患者群 (10名) $32.4 \pm 16.2\%$, 術後患者群 (5名) $55.4 \pm 44.5\%$, 再発患者群 (3名) $33.8 \pm 25.4\%$, 消化器癌患者群 (19名) $58.8 \pm 33.9\%$, 正常者群 $43.3 \pm 24.7\%$ であり, E/T 比 40 で口腔癌患者群と消化器癌患者群との間には, 推計学的に危険率 5% で有意な差を認めた。

4. NK 活性

NK 活性は前報で述べたように MMC で抑制を受け

るため, MMC の反応液中に存在しない条件で計測した。MMC 一時処理後の癌細胞に対する方法では図5のごとく, E/T 比 10 で口腔癌術前患者群 (9名) $-1.9 \pm 11.3\%$, 口腔癌術後患者群 (8名) $5.7 \pm 11.0\%$, 消化器癌患者群 (12名) $3.2 \pm 13.7\%$, 正常者群 $8.8 \pm 14.8\%$, E/T 比 20 では口腔癌術前患者群 (9名) $-3.2 \pm 13.7\%$, 手術後患者群 (8名) $7.6 \pm 9.7\%$, 消化器癌患者群 (12名) $-6.0 \pm 20.8\%$, 正常者群 $11.9 \pm 12.3\%$, E/T 比 40 で口腔癌手術前患者群 (5名) $10.4 \pm 10.4\%$, 術後患者群 (5名) $11.8 \pm 5.9\%$, 消化器癌患者群 (10名) $2.8 \pm 19.7\%$, 正常者群 (25名) $14.1 \pm 11.9\%$ であり, E/T 比 10 の正常者と口腔癌患者との間で危険率 5%, E/T 比 20 では正常者と口腔癌患者との間に危険率 1%, 正常者と消化器癌患者との間に危険率 0.2% とともに有意な推計学的差を認めた。MMC 無処理癌細胞に対する方法では, 図6, 7に示すように E/T 比 10 で口腔癌術前患者群 $-3.2 \pm 14.0\%$, 術後患者群 $1.1 \pm 16.8\%$, 再発患者群 $2.3 \pm 21.5\%$, 消化器癌患者群 $0 \pm 23.4\%$, 正常者群 $2.0 \pm 20.1\%$, E/T 比 20 では口腔癌術前群 $5.3 \pm 20.7\%$, 術後群 $-5.3 \pm 23.6\%$, 再発患者群 $-32.8 \pm 21.4\%$, 消化器癌患者群 $-5.2 \pm 20.6\%$, 正常者群 $-5.0 \pm 25.2\%$, E/T 比 40 で口腔癌術前患者群 (10名) $6.8 \pm 22.8\%$, 術後群 (5名) $-3.1 \pm 31.4\%$, 再発群 $-35.2 \pm 16.0\%$, 消化器癌患者群 (19名) $-19.5 \pm 37.8\%$, 正常者群 (23名) $-1.7 \pm 25.6\%$ であった。E/T 比 40 では正常者群と口腔癌再発患者群との間には 0.5% の危険率で推計学的に有意であった。

5. 同一患者の術前と術後のリンパ球の ADCC 活性および NK 活性の比較

MMC の無処理の方法で7例の手術例のリンパ球につき, 術前と術後の ADCC 活性を比較した。図8に示すように E/T 比 10 で2例でわずかに 2~3% の低下を示

図 8 口腔癌患者の手術前、後の ADCC 活性

したのを除き、他はすべて術後に増加を示し、E/T 比 20 および 40 ではそれぞれ 14.4%ないし 55.3%、6%ないし 57%の上昇を示し、E/T 比 20 で術前、術後間に推計学的に 1%以内の危険率で有意であり、全体的に術後上昇傾向であった。NK 活性は図 9 に示すように、E/T 比 10 で上昇 4 例、低下 3 例であり、E/T 比 20 では上昇 1 例、低下 4 例、E/T 比 40 では上昇 1 例、低下 4 例であり、平均値では E/T 比 10 で術前 $-2.3 \pm 8.7\%$ 、術後 $1.1 \pm 11.4\%$ 、E/T 比 20 で術前 $15.5 \pm 15.6\%$ 、術後 $-2.3 \pm 5.2\%$ 、E/T 比 40 で術前 $7.0 \pm 22.4\%$ 、術後 $-3.3 \pm 7.9\%$ であり、推計学的には有意差を認められないが、平均値のみでは術後 E/T 比 20、40 で低下した。

6. 抗体の検索

MMC 液中での方法では口腔癌患者 10 名、MMC 一時処理癌細胞の方法は口腔癌患者 17 名、MMC 無処理癌細胞の方法では口腔癌患者 20 名、延べ 47 名の口腔癌患者の血清について ADCC 抗体を検討したが、MMC 存在下であると否にかかわらず、ADCC 活性は示さなかった。

考 察

ADCC が腫瘍免疫に働くことは Hellström¹³⁾、Hakala¹⁰⁾らによって示されている。著者は口腔癌に多く認める扁平上皮癌を持つ患者の ADCC と NK 活性の検索を行った。ADCC 標的細胞としては培養細胞、血球が用いられているが、Sanal¹⁴⁾はこの標的細胞の違いが結果に影響することを明らかにしている。ワトリ赤血球は有核であるので培養細胞と比較的類似した結果を示すが、ヒト赤血球に対する効果細胞はおもに単球系細胞であるといわれている。この種の実験での標的細胞は患者自身の癌細胞が最適であるが、実験用に採取が困難であることから、最も生体内に近い条件を選ぶために著者は

図 9 口腔癌患者の手術前、後の NK 活性

口腔歯肉由来扁平上皮癌培養細胞を用いた。この細胞は反応中も増殖し、反応前の効果細胞と標的細胞の E/T 比が時間経過とともに変化するため、ADCC の解析には不都合である。そこで腫瘍細胞の分裂阻害剤であるマイトマイシン C の処理を行った。

MMC の処理方法として、第 1 法では反応中 MMC を存在させる方法を取り、第 2 法では MMC で一時処理を行った。前報で述べたように第 1 法の方法では MMC で処理したリンパ球の ADCC は抑制されないのに対し、NK 活性は濃度に依存して抑制されるので、この方法では ADCC 活性を測定することは可能であるが NK 活性の測定には不適であった。しかし Kato¹⁵⁾らが述べているように、MMC は細胞の染色体異常を起こさせるため、癌細胞の抗原性に変化を与える懸念がある。そこで MMC を反応系に加えない方法も開発した。3 種類の方法で ADCC ならびに NK 活性の検討を行ったのは *in vivo* で癌患者の治療に MMC、5-Fu、Bleomycin などの DNA 阻害剤が用いられていることの格好のモデルといえよう。

口腔癌患者の ADCC 活性は第 1 法 E/T 比 40 で正常者に比しわずかに上昇傾向を示したのみで、いずれの方法のどの E/T 比についても全く有意な差を認めなかった。Calder¹⁶⁾らは肉腫をもつマウスで ADCC 活性は正常マウスより上昇することを示し、また Lopez¹⁷⁾らも乳癌移植マウスで腫瘍の増殖とともにニワトリ血球に対する ADCC 活性の増加を認めている。Ratliff⁹⁾らは泌尿器癌患者の Chang Cell に対する ADCC 活性は正常者より低下傾向があるが、ニワトリ血球に対して逆に正常者より増加していることを認め、その理由を血液中のマクロファージの増加のためであるとした。柳川¹⁸⁾らは胃癌患者の患者由来培養がん細胞に対する ADCC 活性は正常者と差がなく、未分画リンパ球と非附着性リンパ球との間にはほとんど差を認めないと述べている。

一方、Ting⁶⁾らは正常ヒトリンパ球に対する悪性腫瘍患者の ADCC 活性は、正常者および悪性腫瘍以外の患者よりは低下を認めたが、病態によっては差は認めないと述べている。Stratton ら⁷⁾は、癌患者の CRBC に対する ADCC 活性は正常群に比較して低いが、治療により正常群に近づくと述べている。著者の結果では、MMC 存在下 E/T 比 20, 40 で患者群が高値を示したが、MMC 一時処理または無処理では正常者とほとんど差を認めないか、低値であった。この差を生じた理由として、標的細胞は MMC に感受性が高いが、リンパ球の ADCC 活性は MMC 耐性であるために標的細胞のみが破壊されやすくなっていることが考えられる。また、その患者群は何らかの化学治療を受けているため、そのリンパ球は薬剤により強い耐性をもつことも考えられる。T 細胞の機能が担癌患者でも低下していることはよく知られているが、B 細胞または null 細胞によって営まれる ADCC はそのような条件下でも低下しなかった。

さらに著者は予後判定のために口腔癌患者の術後と再発例について検索を加えたところ、術後の ADCC 活性は術前に比較し上昇傾向を示したが、有意差は認めなかった。次に追求が可能であった 7 例の患者の術前、術後を検索した。個々の症例において術後上昇を示し、先の手術患者群生体の結果と一致し、E/T 比 20 では 1 % の危険率で有意な差を認めた。この結果は先の Stratton⁷⁾の結果と類似している。一方、再発例はほとんど初発患者群と同じ値を呈している。これらの結果はさらに治療内容による ADCC 活性の影響を考慮しなければならない。ADCC 活性は DNA, RNA 合成阻害剤では抑制されないが放射線により抑制されることを Trinchieri¹⁹⁾らが、ステロイド剤により抑制されることを熊谷²⁰⁾が述べている。

免疫賦活剤と ADCC について、Pollack²¹⁾らは BCG による ADCC 活性の上昇を認め、一方、柳²²⁾は結核菌抽出物 (SSM) の投与によりわずかに高い活性値を示すが有意差はないと述べ、Dennert ら²³⁾はマウスはレンチナンを接種することにより ADCC 活性の上昇を認めている。手術が ADCC に及ぼす影響については、Vose & Mondgil²⁴⁾は術後 1 日目で低下を認め、血清中に正常人リンパ球活性を抑制する作用を認めている。著者は手術の直接的影響を除外するため術後 1～3 か月の採血を行った。これらから著者の結果を考察すると、術後全例が何らかの免疫賦活剤を使用していることから、これら免疫賦活剤の影響、癌患者に存在すると思われる免疫抑制因子、Immune complex などが腫瘍切除のために除去されうること、また直接的に腫瘍細胞の存在により生じるリンパ球機能低下が摘出により解除されるなどが考えられる。一方、再発は症例数が少ないために確定的なことはいえないが、術後群が上昇したのに対し、再発例では術前と同じ値まで低下することから、癌患者

図 10 口腔癌患者の ADCC と NK 活性の相関

の ADCC 活性を検索することが予後の推測に役立つのではないかと考えられた。

次に NK 活性についてみると、著者が今回用いた方法はリンパ球の直接障害活性をしらべるもので、細胞障害性感作 T 細胞の機能と、これとは異なる非 T 細胞が営む狭義の NK 活性が含まれている。著者の結果では、第 2 法で E/T 比 10, 20 で口腔癌患者群は正常群に比較して低下を示し、E/T 比 10 で危険率 5 %, E/T 比 20 で危険率 1 % と有意差を認め、消化器癌患者群が 5 % の危険率で有意に正常群より低い以外は両者の差は認められなかった。このように方法の違いにより結果が異なった理由として、それぞれの患者群、正常群は全く同一ではなく、その臨床状態が異なっていること、また細胞障害能が非特異的要素により比較的影響されやすいことがあげられる。また第 2 法においては MMC で標的細胞を処理しており、MMC による影響が考えられるが、第 3 法では MMC は無関与であること、求めた活性は T 細胞、非 T 細胞の活性の和であり複雑であること、この活性はあくまで ADCC 活性の対照としての活性値であり反応時間、反応方法が最適であるとはいえないことなどがあげられる。

次に図 10 で求めたごとく、ADCC 活性と NK 活性は負の相関を示したが、この結果は柳川²²⁾らの結果と一致している。柳川らは、NK 活性をもつ細胞が最初標的細胞に障害を与え、残りのリンパ球が ADCC 活性を営むためと推定した。著者は ADCC 活性および NK 活性とも生体の異物細胞に働く作用であるが、一方が低下するとこれを補うべく他方が上昇するような相互関係にあるのではないかと考えられる。また ADCC 活性の最適条件と NK 活性の最適条件とが異なるために、一つの系

において同時に2つの活性の相関をみることはかなり困難であり、さらに十分な検討が必要であると思われた。

本実験では、患者血清中のCa細胞に対する関与抗体の存在を証明することはできなかったが、Christenson²⁵⁾は癌患者の血清中の培養細胞に対する抗体を補体依存性細胞障害試験で検出し、頭部癌由来培養細胞に対する抗体と、肺癌由来の培養細胞、ウイルス感染培養細胞に対する抗体とでは態度を異にすることを明らかにしている。

またChan²⁶⁾らは、咽頭癌患者血清中のRaji細胞に対するADCC抗体活性はStageあるいは症状に無関係であったが、予後の良い長期生存者では高いと述べている。松永²⁷⁾らは子宮頸部癌由来培養細胞を用いて同部癌患者血清中のADCC抗体の存在を認めているが、同時に悪性絨毛上皮腫、肺結核患者血清中にも認めているので特異的とはいえない。著者が患者血清中にADCC抗体の存在を証明できなかった理由として、Ca細胞は患者の癌細胞と異なりわずかに特異性の差があるため、血清中に免疫複合体のようなADCC活性阻止因子が存在するため、ADCC抗体は患者の癌細胞にすでに吸着されてしまったため、などが考えられる。これらの可能性について今後さらに詳しい検討が必要と考えられる。

結 論

1. 口腔歯肉由来扁平上皮癌細胞(Ca-9-22)を標的細胞とする口腔癌患者と正常者のADCC活性は、MMC存在下の方法ではわずかにE/T 20, 40で平均値で口腔癌患者が高値を示し、MMC一時処理の方法ではほとんど差は認められず、MMC無処理の方法ではE/T 20, 40では逆に低値を示し、その差は認めることができなかった。

2. 口腔癌患者の術前と術後のADCC活性は、MMC一時処理の方法でも、MMC無処理の方法でも、平均値で術後が高値を示し、さらに同一人の比較でも同様であった。

3. 消化器癌患者のADCC活性は口腔癌患者のそれと差を認めなかった。

4. 正常者、口腔癌患者、消化器癌患者のADCC活性と直接細胞障害(ここではNK活性)は負の相関を示し、特にMMC無処理の方法で、E/T 20, E/T 40では、相関関係がそれぞれ-0.77, -0.82であった。

5. 口腔癌患者血清中のCa細胞に対するADCC抗体は検出できなかった。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜った口腔外科学教室主任内田安信教授、この研究の進展に終始ご指導、ご校閲を賜った血清学教室主任鈴木達男教授に深甚の謝意を表します。また培養細胞を分与下された東京医

科歯科大学第2口腔外科学教室藤林孝司講師、堀越 勝 医員、教室員各位に感謝の意を表します。および患者検体の採取にご協力をいただきました本院耳鼻科学教室医局員各位に感謝致します。さらに本研究にご協力をいただきました本学口腔外科学教室、ならびに血清学教室員各位に感謝致します。

本論文の一部は、昭和54年9月第29回アレルギー学会、昭和55年5月第34回日本口腔科学会、昭和56年10月第26回日本口腔外科学会で発表した。なお本研究は、文部省科学研究費(昭和54年No. 467335)および本学癌研究班研究費の助成によって行われたことを付記し、謝意を表する。

引用文献

- 1) Johnson, W.R., et al.: Spontaneous and complete regression of extensive pulmonary metastases in a case of chorionepithelioma. *Am J Obst & Gynec* 61: 701 1951.
- 2) Everson, T.C.: Spontaneous regression of cancer. *Ann N Y Acad Sci* 114: 721 1964.
- 3) Burkitt, D.P. and Kyalwazi, S.K.: Spontaneous remission of African Lymphoma. *Brit J Cancer* 21: 14 1966.
- 4) Perlmann, P., et al.: Lymphocyte mediated cytotoxicity in vitro induction and inhibition by humoral and nature of effector cells. *Transplant Rev* 13: 91 1972.
- 5) Ratliff, T.L., et al.: Antibody-dependent and spontaneous lympholysis in urologic cancer patients. *Br J Cancer* 39: 667 1979.
- 6) Ting, A. and Terasaki, P.I.: Depressed lymphocyte-mediated killing of sensitized target in cancer patients. *Cancer Res* 34: 2694 1974.
- 7) Stratton, M.L., et al.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in treated and nontreated cancer patients. *Cancer* 40: 1045 1977.
- 8) 菊地秀樹: マウス形質細胞腫による腫瘍免疫獲得機構の解明. *東医大誌* 35: 597 1977.
- 9) Hersey, P., et al.: Antigens on melanoma cells detected by lymphocyte dependent antibody assays of human melanoma antisera. *Int J Cancer* 18: 564 1976.
- 10) Hakala, T.R., et al.: Antibody induction of lymphocyte-mediated cytotoxicity against human transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Med* 291: 637 1974.
- 11) 堀越 勝, 他: 人の歯肉癌由来の細胞株の樹立(第1報). *日口外誌* 20: 10 1974.
- 12) Böyum, A.: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifuga-

- tion, and of sedimentation at lg. Scad J Clin Lab Invest Suppl 21: 77 1968.
- 13) Hellström, I., et al.: Increase of lymphocyte-mediated tumor cell destruction by certain patient sera. *Int J Cancer* 12: 348 1973.
 - 14) Sanal, S.O., et al.: Antibody-dependent cellular cytotoxicity in primary immunodeficiency disease and with normal leucocyte subpopulations. Importance of the type of target. *J Clin Invest* 61: 1 1978.
 - 15) Kato, H.: Spontaneous and induced sister chromatid exchanges as revealed by BUdR-labeling method. *Int Rev Cytol* 49: 55 1977.
 - 16) Calder, E.A., et al.: K-cell cytotoxic activity in the spleen and lymph nodes of tumor-bearing mice. *Clin exp Immunol* 19: 393 1975.
 - 17) Lopez, D.M., et al.: Enhanced killer cell activities induced by progressive tumor growth. *J Reticuloendothelial Soc* 22: 437 1977.
 - 18) 柳川悦郎, 他: 胃癌患者の末梢血リンパ球の同種腫瘍細胞に対する Natural killer 活性と antibody-dependent cellular cytotoxicity. *癌と化療* 8: 10 1981.
 - 19) Trinchieri, G., et al.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in humans. I. Characterization of effector cell. *Immunol* 115: 249 1975.
 - 20) 熊谷俊一: ADCC (Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) 阻止による SLE 患者血清中の Immune complex 検索. *アレルギー* 28: 7 1979.
 - 21) Pollack, S.B. and Kraft, D.S.: Effector cells which mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. II. Ontogeny of effector activity in murin spleen. *Cell Immunol* 34: 1 1977.
 - 22) 柳 忠道, 矢田純一: In vitro および In vivo における SSM の免疫賦活効果について. *日癌治療会誌* 15: 972 1980.
 - 23) Dennert, G. and Tucker, D.: Brief communication: antitumor polysaccharide Lentinan-A T cell adjuvant. *J Nat Cancer Inst* 51: 1727 1973.
 - 24) Vose, B.M. and Moudgil, G.C.: Post-operative depression of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity following minor surgery and anaesthesia. *Immunol* 30: 123 1976.
 - 25) Christenson, B.: Complement-dependent cytotoxic antibodies in the course of cervical carcinoma. *Int J Cancer* 20: 694 1977.
 - 26) Chan, S.H., et al.: A comparison of the prognostic value of antibody-dependent lymphocyte cytotoxicity and other EBV antibody assays in chinese patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 23: 181 1979.
 - 27) Matsunaga, K., et al.: Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity of sera from cancer patients against cultured cervical cancer cell lines. *Gann* 70: 1 1979.