尿路性器悪性腫瘍における免疫療法の研究

第2報 悪性腫瘍患者の末梢血 K-cell population の変動と

OK-432 免疫療法における Antibody Dependent Cell-mediated

Cytotoxicity (ADCC) の意義

藤	岡	知	昭
丹	治		進
小	池	博	之
鈴	木		薫
青	木		光
萬	谷	嘉	明
久	保		隆
大	堀		勉

岩手医科大学泌尿器科
(主任: 大堀 勉教授)

STUDIES OF IMMUNOTHERAPY FOR MALIGNANT UROGENITAL TUMORS : 2ND REPORT. CHANGES IN K-CELL POPULATION OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS AND THE SIGNIFICANCE OF ANTIBODY DEPENDENT CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY (ADCC) IN OK-432 IMMUNOTHERAPY

Tomoaki Fujioka, Susumu Tanji, Hiroyuki Koike, Kaoru Suzuki, Hikaru Aoki

Yoshiaki Banya, Takashi Kubo and Tsutomu Ohhori

Department of Urology, School of Medicine, Iwate Medical University

(Director: Prof. Tsutomu Ohhori)

On patients with malignant urogenital tumors (renal tumor 10 cases, bladder cancer 16 cases, prostatic cancer 6 cases and urethral cancer 1 case), changes in K-cell population of their peripheral blood were measured by means of plaque forming technique, and the significance of these changes were examined, together with the influences thereupon by immunotherapy.

1) Patients with malignant urogenital tumors accompanied by metastases. K-cell population (N=16) showed significantly ($p<0.01$) lower values ($4.9\pm2.5\%$) than healthy adults ($8.8\pm1.6\%$: N=13) and patients with malignant tumors without metastasis ($8.1\pm1.9\%$: N=17). No significant differences were observed in the number of peripheral lymphocytes among these 3 groups.

2) In 12 cases on immunotherapy mainly by OK-432, K-cell population showed a significant ($p<0.01$) increase ($6.6\pm2.1\%\rightarrow 10.2\pm2.1\%$) one month after therapy and anti-group A streptococcus C-polysaccharide antibody (ASP) also showed a significant ($p<0.05$) increase, though with a 128-fold maximum value. No significant changes were observed in the number of peripheral lymphocytes and in immunoglobulins.

3) OK-432 was suggested to develop a tumor-specific immunological action based upon ASP-mediated ADCC activity and upon the antigen cross reaction between the tumor and the streptococcus.

要旨: 尿路性器悪性腫瘍患者 (腎腫瘍10例, 膀胱癌16例, 前立腺癌6例, 尿道癌1例) における末梢血 K-cell population の変動をプラーク形成法により測定し, その意義を免疫療法による影響と共に検討した。

- 1) 転移を伴う尿路性器悪性腫瘍患者 (N=16) の K-cell population ($4.9 \pm 2.5\%$) は健康成人 ($8.8 \pm 1.6\%$: N=13) および転移を認めない悪性腫瘍患者 ($8.1 \pm 1.9\%$: N=17) の値と比較し有意な低値をしめした ($p < 0.01$)。一方、末梢リンパ球数はこれら 3 群において有意な差異を認めなかった。
- 2) OK-432 を中心とした免疫療法施行12例において、治療後 1 カ月で K-cell population ($6.6 \pm 2.1\% \rightarrow 10.2 \pm 2.1\%$) の有意な上昇 ($p < 0.01$) を認め、また抗 A 群レンサ球菌特異 C 多糖体抗体 (ASP) 値も最大値は128倍ではあるが有意に上昇した($p < 0.05$)。一方、末梢リンパ球数および免疫グロブリンの有意な変動を認めなかった。
- 3) OK-432 には腫瘍とレンサ球菌との抗原交差反応性および ASP を介する ADCC 活性による腫瘍特異免疫作用発現の可能性が示唆された。

結 言

抗体依存性細胞媒介細胞障害 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity 以後 ADCC) は生体の免疫防御機能として示す細胞障害の一つであり、近年、自己免疫疾患や悪性腫瘍および感染症などにおいてその役割が注目されている^{1)~5)}。即ち標的細胞に特異的に結合した抗体の Fc 部分に担当細胞が結合し、これを破壊する細胞障害機構が ADCC であり、その ADCC の担当細胞である Killer cell (K-cell) は Fc-receptor 陽性、surface immunoglobulin 陰性で、non-phagocytic、non-aderent な性格を有するリンパ球であり不均一な細胞集団と考えられている^{6)~8)}。また著者らは前報でレンサ球菌製剤、OK-432 と数種の実験腫瘍およびヒト尿路性器悪性腫瘍との間に抗原交差反応性が存在し、その抗原性を決めるものは A 群レンサ球菌特異 C 多糖体 (Rhamnose-N-acetyl glucosamine polysaccharide) が候補であることを酵素抗体法である peroxidase antiperoxidase (PAP) 法により免疫組織化学的に確認し、OK-432 にはこの共通抗原性を介する特異的免疫作用による抗腫瘍効果の存在が示唆されることを報告している⁹⁾。

今回、前報で提示した問題点の究明の一環として、尿路性器悪性腫瘍患者の末梢血中 K-cell population を測定することにより ADCC 活性を検索し、健康人のそれと比較検討し、更に OK-432 免疫療法における ADCC の意義について A 群レンサ球菌特異 C 多糖体抗体 (ASP) 値との関係について検討を加えたので若干の文献的考察と共に報告する。

対象および方法

対象は未治療の腎癌、膀胱癌および前立腺癌の合計 33 例の尿路性器悪性腫瘍患者であり、更に健康成人 13 人をその対象とした(表 1)。これらの悪性腫瘍症例中、OK-432 (中外製薬)、recobinant α -インターフェロン (IFN : RO-22-8181, 武田製薬)、少量のネオカルチノ

表 1 対象症例

	転移を伴う悪性腫瘍	転移を認めない悪性腫瘍	健康成人 (対照)
症例数	16	17	13
性 別 男対女	11 : 5	12 : 5	8 : 5
年 齢	42~70 (平均65.2)	38~72 (平均66.7)	26~66 (平均46.3)
泌尿器腫瘍別症例	腎細胞癌 6 例 膀胱癌 5 例 前立腺癌 3 例 尿道癌 1 例 転移性腎腫瘍 1 例	膀胱癌 11 例 腎細胞癌 3 例 前立腺癌 3 例	

スタチン (NCS : 山内製薬) の 3 者併用投与または OK-432 と NCS の 2 者併用投与、ないしは OK-432 の単独投与の何れかを施行した12症例 (表 2) において、施行前および開始後 1 カ月の末梢リンパ球数および K-cell population を測定、ASP 値、および PPD, Sup の皮内反応の変動と共に比較検討した。

K-cell population はマイクロプレートを使用した溶血ブラック形成法 (JIMDR-602219 ADCC assay reagent キット) により測定した¹⁰⁾。即ち被検者よりヘパリン加末梢血 3ml を採血し、単球除去のため 5 % シリカ懸濁液 (KAC-2) 0.3ml を加え、37℃ で混和しながら 1 時間反応させた。これをリンパ球分離液 (H-SMF) により、リンパ球を分離し、リン酸緩衝食水 (PBS) で洗浄後、Hepes 加 RPMI 1640 培養液にて 2×10^7 /ml になるよう調整した。次に標的細胞であるヒツジ赤血球 (SRBC) を 1×10^9 /ml に調整し、20 μ g/ml の Poly-L-lysine 処理したマイクロプレートの各孔に 10 μ ml ずつ分注し、遠心分離後、PBS 中に 60 分間静置し、過剰 SRBC を除去し SRBC の monolayer を作製した。この monolayer 各孔に被検者リンパ球浮遊液を 1 ml、至適濃度に希釈された SRBC ウサギ IgG 抗体液 1

表2 免疫療法施行12例

症例	年齢	性別	原 発 巣	TNM	治 療*
1	67	M	腎 癌	T ₄ N ₄ M ₁	OK-432 + α -INF + NCS
2	51	M	"	pT ₂ bN ₄ M ₁	"
3	56	F	"	T ₄ N ₁ M ₁	"
4	61	M	"	pT ₂ bN ₁ M ₀	"
5	61	M	"	pT ₃ N ₀ M ₀	"
6	56	M	膀胱 癌	T ₄ N ₄ M ₁	OK-432 + NCS
7	70	M	"	pT ₄ N ₃ M ₁	"
8	60	M	"	pT _{1s} N ₀ M ₀	"
9	66	M	腎 癌	pT ₂ bN ₀ M ₀	"
10	49	M	膀胱 癌	pT ₃ N ₂ M ₀	OK-432
11	51	F	"	pT ₄ N ₃ M ₀	"
12	70	M	転移性腎腫瘍	pT ₄ N ₄ M ₁	"

*OK-432 0.5~3KE 週3回

1週おきに増量……4週

 α -INF 6×10³単位 週3回…4週

NCS 500単位 5日間

μ l 加え、37℃、3時間反応させた。更に glutaraldehyde, brilliant cresyl blue にて固定染色し、agarose で monolayer 上のリンパ球を封入した。検鏡しリンパ球400個中のプラーク形成細胞をカウントし、下法の方法で K-cell population を表した (図1)。

K-cell population =

$$\frac{\text{IgG 添加群プラーク形成細胞} - \text{IgG 非添加(対照)群プラーク形成細胞}}{\text{全リンパ球}} \times 100$$

一方レンサ球菌特異 C 多糖体抗体価 (ASP) は感作ヒツジ赤血球凝集反応 (ヘキスト ASP キット HJ) により測定した¹¹⁾。即ち A 群レンサ球菌より抽出、精製した C 多糖体により感作した固定化ヒツジ赤血球と希釈した被検血清とを室温で18時間反応させた。この場合の反応時間は18時間で凝集を示した血清の最高希釈倍数を ASP 値とした。

皮内反応は、PPD は一般診断用 PPD (日本ビンジ) の 0.05 μ g/0.01ml を、また Su-ps 皮内反応は A 群レンサ球菌 Su 株より抽出し精製した、Su-多糖体 (Su-ps, 中外製薬) の 0.1 μ g/0.01ml を各々前腕内側に皮下注射し、PPD の場合は48時間後、また Su-ps の場合24時間後にそれぞれの平均紅斑直径の10mm 以下を陰性とした。

免疫療法は以下の投下量、方法で施行した (表2)。即ち OK-432 は隔日皮内投与とし、初日量0.5KE より3回毎に0.5KE 増量し、3KE で維持した。また α -INF は5×10⁴単位を連日点滴静注、NCS は500単位を7日間点滴静注した。

図1 ←: プラーク形成を示す K-cell

結 果

I. 尿路性器悪性腫瘍宿主と健康人の K-cell population と末梢血リンパ球数

未治療の転移を伴う泌尿器悪性腫瘍患者、同じく未治療の転移を認めない悪性腫瘍患者および健康成人の末梢血の K-cell population およびリンパ球数を比較検討した (表3)。K-cell population は健康人で8.8±1.6% (N=13)、転移を認めない悪性腫瘍患者で8.1±1.9% (N=17) と両群の間に有意の差異を認めないが、転移を伴う悪性腫瘍患者では4.9±2.5% (N=16) と前述の2群と比較し有意の低値を示した (p<0.01)。一方、表4に示すように末梢血リンパ球数は健康人で2,160±793/mm³、転移を認めない悪性腫瘍患者で1,930±792/mm³、転移を伴う悪性腫瘍患者で1,590±

表3 尿路・性器悪性腫瘍宿主と健康人の K-cell population

749/mm³と悪性腫瘍患者で減少傾向を示すものの、その差異は有意ではなかった(表4)。

II. 免疫療法施行症例の末梢血および皮内テストの変動

1) K-cell population とリンパ球数(表5)

OK-432, IFN 及び NCS の3者またはOK-432 と NCS の2者併用及びOK-432 単独免疫療法施行の合計12例における末梢血 K-cell population は治療開始前は $6.6 \pm 2.1\%$ であったものが治療後1ヵ月後には $10.2 \pm 2.1\%$ と有意の増加を示した ($p < 0.01$)。一方、末梢血リンパ球数は治療前 $1,570 \pm 770/\text{mm}^3$ 、治療後 $1,500 \pm 613/\text{mm}^3$ と有意の変動を示さなかった。なお末梢血 K-cell population およびリンパ球数の変動は共に3者併用群、2者併用群およびOK-432 単独群の各治療群間において有意の差異を認めなかった。

2) K-cell population と ASP (表5)

ASP 値は OK-432 併用及び単独の免疫治療開始前 10.4 ± 9.8 倍であったものが、治療後には 44.0 ± 44.4 倍と K-cell population と同様に有意の増加を示した ($p < 0.05$)。しかし ASP 値の最高値は128倍まであ

た。またこの ASP 値の変動においても各治療群間において有意の差異を認めなかった。なお免疫療法施行前後における IgG, IgM および IgA の免疫グロブリンの有意の変動を認めなかった(表6)。

3) K-cell population と皮内反応(表7)

前述の3種の治療前 PPD 皮内テスト陽性例は10例で、治療後には、11例で陽性を示し陰性化した症例はなかった。一方 Su-ps 皮内テストは治療前には6例が陰性であったが、治療後にはこの5例を含む11例で陽性を示した。治療開始前、PPD 皮内反応陽性例の K-cell population は $6.8 \pm 1.4\%$ ($N = 9$) であり、その陰性例においては $5.6 \pm 5.5\%$ ($N = 2$) であった。一方、Su-ps 皮内反応においては、治療前に陽性である症例での K-cell population は $6.8 \pm 0.9\%$ ($N = 6$)、その陰性症例でも $6.2 \pm 3.3\%$ ($N = 5$) と共に、陽性例と陰性例との間に有意の差異を認めなかった。また治療後における PPD 皮内反応陽性例の K-cell population は $10.0 \pm 2.3\%$ ($N = 10$)、またその陰性例1例では 11.9% であった。一方 Su-ps 皮内反応においても陽性例では $10.3 \pm 2.3\%$ ($N = 10$)、陰性例1例では 9.4% と、

表4 尿路・性器悪性腫瘍宿主と健康人の末梢血リンパ球数

表5 免疫治療前・治療後の K-cell population とリンパ球数および ASP 値

表 6 免疫治療前・治療後の免疫グロブリンの変動

表 7 免疫治療前・治療後の皮内反応と K-cell population

皮内反応	K-cell population(%)	
	治療前 (Mean±S.D.)	治療後 (Mean±S.D.)
PPD (+)	6.8±1.4 N=9	10.0±2.3 N=10
PPD (-)	5.6±5.5 N=2	11.9 N= 1
Su-ps(+)	6.8±0.9 N=6	10.3±2.3 N=10
Su-ps(-)	6.2±3.3 N=5	9.4 N= 1

共に有意の差異を認めなかった。よって免疫治療により PPD および Su-ps 皮内反応共に陽性化の傾向を示すものの皮内反応の結果は K-cell population の変動を反映しないものと考えられた。

考 察

ADCC 活性による細胞障害は抗体レベルでその特異性が決定され、またその反応は非常に迅速であり、

その際必要とされる抗体量は補体依存性細胞障害に比べ100~1,000,000分の1程度で発現される等の特徴を有している^{12)~18)}。その担当細胞である K-cell はヒトにおいては null-cell と呼ばれているが¹⁹⁾²⁰⁾、更に一部の T-細胞, B-細胞, 好中球, 単球においても Fc-receptor を有し、ADCC 活性があることが知られており²¹⁾²⁴⁾、また K-cell と natural killer cell (NK) との同異に関しても議論の余地のあるところである²⁵⁾。一方介在する抗体は IgG が主体であるが、IgM でも ADCC 活性を誘発するとの報告がある²⁶⁾²⁷⁾。従って担癌宿主の実際の腫瘍拒絶に際して、何れの細胞がどの程度の ADCC を担っているかは明らかでなく、生体内での抗腫瘍免疫機構における ADCC の意義や位置付けに関する見解については未だ画一されていない。

K-cell の同定は種々の方法で行われている。従来より⁵¹Cr release cytotoxicity assay, または microcytotoxicity test²⁸⁾が ADCC 活性測定の主體をなしてきたが、何れの方法もラジオアイソトープを使用する点や培養細胞を用いるなどの煩雑な操作が多く、広く一般的に実施されるには至らなかった。今回使用

したマイクロプレート法は Biberfeld らのブラーク形成法²⁹⁾を改良したもので、従来よりの機能を反映する方法とは異なり ADCC 担当細胞数を測定する方法で、短時間の incubation で K-cell population の判定が可能であり、再現性にも優れ且つ無菌操作を必要とせず、しかも微量の検体での測定も可能である等の利点を有しており、簡便且つ迅速に多くの検体を処理できる推奨できる方法であると思われる。また K-cell population 値と⁵¹Cr release assay による ADCC 活性とはよく相関することより、K-cell population の増減は ADCC 活性の強弱を意味するとされており³⁰⁾、今回は K-cell population と ADCC 活性とを同義語として取り扱った。

マイクロプレート法を用いた成人の K-cell population は $6.6 \pm 2.1 \sim 7.1 \pm 2.5\%$ であると報告されている^{4)5)31)~35)}。今回の検討において健康成人の K-cell population は $8.8 \pm 1.6\%$ (N=13) と諸家の報告に比較し幾分高めの値を示した。一方担癌宿主の ADCC 活性に関しては、白血病、悪性甲状腺腫、胃癌を初めとする消化器癌、頭頸部癌、肺癌などの患者において健康人や良性疾患患者に比し、低値の K-cell population を示したと報告されている^{2)4)32)~36)}。その低下の原因として Stratton らは腫瘍細胞に K-cell が反応することにより K-cell が消費されるためであるとし、治療により ADCC 活性は増加するのは腫瘍細胞が減少することで K-cell の消費が減ることによると説明している³⁷⁾。一方 Milgom らは⁵¹Cr release assay の検討において悪性腫瘍の増大は担当細胞を活性化し、むしろ ADCC 活性を高めると述べ³⁸⁾、また西條らは肺癌宿主の ADCC の検討において ADCC は NK 活性と共に抗悪性腫瘍免疫機構の中で重要な役割を果たしていることを示し、更に予後と密接な関係を持つとされている performance status (以下 PS) との関連について、PS が不良な群において NK 活性は有意に低下していたが ADCC はむしろ上昇傾向を示すと報告している^{39)~40)}。今回の著者らの検討において、転移を伴った尿路性器悪性腫瘍患者の末梢血 K-cell population は $4.8 \pm 2.5\%$ (N=16) であり、転移を認めない悪性腫瘍患者の $8.1 \pm 1.9\%$ (N=17)、健康人 $8.8 \pm 1.8\%$ (N=13) と比較し有意の低値を示した。なお健康人と転移を認めない悪性腫瘍症例との間には有意差を認めなかった。またこれら 3 群におけるリンパ球数に有意の差異を認めなかった。よって尿路性器悪性腫瘍における進行癌症例においても ADCC 活性は低下している

ものとする。近年数種の免疫療法剤により担癌宿主の ADCC を活性化されることが報告されている。即ち Marry と Lee は悪性黒色腫患者の ADCC 活性を *Corynebacterium parvum* の皮下注により健康人や未治療群に比較し有意に増強したと報告している⁴¹⁾。また *Bacillus-Calmette-Guerrin* (BCG) や *Nocardia rubra* cell wall skeleton (N-CWS) の投与も ADCC 活性を促すことが知られている⁴²⁾⁴³⁾。また鈴木らはインターフェロン投与により、NK 活性と同様に ADCC 活性が上昇することを報告し、この活性化は K-cell 数の増加によるものではないとしている⁴⁴⁾。一方、一柳は肺癌に対する放射線治療の検討において、2,000rad 照射時には担癌宿主のリンパ球数は有意に低下したのに対し ADCC は低下せず、ADCC 担当細胞の放射線抵抗性が推察され、むしろ上昇傾向を示したことより、放射線療法と免疫療法に利点を見いだす可能性が示唆された⁴⁵⁾。今回の OK-432 を中心とした免疫療法において末梢血 K-cell population および ASP 値の有意な増加を認めた。しかしこれらの変動は OK-432、IFN および NCS の 3 者併用投与群、OK-432 および NCS の併用投与群および OK-432 単独投与群の各群間において、その変動において各群間に有意な差異を認めなかった。なお低量投与の NCS はマクロファージの活性化能を有することが報告されており⁴⁶⁾、IFN および低量 NCS と OK-432 との併用は OK-432 の免疫賦活作用を障害するものではなく、その作用を増強するものと考え今回併用投与を計画したが K-cell population に関する限り併用投与の利点を見いだせず、この K-cell population の増加および ASP 値の上昇は OK-432 による作用と考えられた。また ASP 値の最高値は 128 倍であり、しかも血清免疫グロブリンの変動も認めないことより、この抗体価の上昇は軽微であるものと考えられた。更に著者らは抗 A 群レンサ球菌特異抗体とマウスリンパ球により OK-432 との間に共通抗原の存在を確認しているマウス肉腫、Meth-A に対し著明な細胞障害を誘導することを報告した(第 74 回、日本泌尿器科学会総会)。よって以上 OK-432 を中心とした免疫療法施行例の経験より OK-432 には腫瘍との間の抗原交差反応性、K-cell population の増加、および ASP 値の上昇に誘導される ADCC 活性による抗腫瘍効果を有している可能性が示唆された。

ま と め

尿路性器悪性腫瘍患者(腎腫瘍 10 例、膀胱癌 16 例、

前立腺癌 6 例, 尿道癌 1 例) における末梢血 K-cell population の変動を溶血ブランク形成法により測定し, その意義を免疫療法による効果と共に検討した。

1) 未治療の転移を伴う尿路性器悪性腫瘍患者 (N=16) の K-cell population ($4.9 \pm 2.5\%$) は健康成人 ($8.8 \pm 1.6\%$; N=13) および転移を認めない悪性腫瘍患者 ($8.1 \pm 1.9\%$; N=17) の値と比較し有意な低値を示した ($p < 0.01$)。一方, 末梢リンパ球数はこれら 3 群において有意な差異を認めなかった。

2) OK-432 を中心とした免疫療法施行 12 例において, 治療後 1 カ月で K-cell population ($6.6 \pm 2.1\% \rightarrow 10.2 \pm 2.1\%$) の有意な上昇 ($p < 0.01$) を認め, また ASP 値も最大値は 128 倍であるが有意に上昇した ($p < 0.05$)。これらの増加は OK-432 単独投与群と OK-432 と IFN および NCS, または NCS との併用投与群の間で有意の差異を認めなかった。一方, 末梢リンパ球数および免疫グロブリンの有意な変動を認めず, また Su-ps, PPD の皮内反応は ADCC 活性の変化をよく反映しなかった。

3) よって OK-432 を中心とした免疫療法は K-cell population を増加させた。更に OK-432 には腫瘍とレンサ球菌との抗原交差反応性, A 群レンサ球菌 C 多糖体抗体 (ASP) を介する ADCC 活性による腫瘍特異免疫作用発現の可能性が示唆された。

本論文の要旨は第 23 回日本癌治療学会総会に於いて発表した。なお快く検体を提供して下さいました岩手中央病院泌尿器科部長吉田郁彦博士および岩手日赤病院泌尿器科部長沼里進博士に深謝いたします。最後に種々御教授下さいました岩手医科大学細菌学教室稲田捷講師に深謝いたします。(本研究の一部は昭和 59 年度主後学会学術振興会, 個人研究助成 2 号の援助によった。)

文 献

- 1) Thing, A. and Terasaki, P.: Depressed Lymphocyte-mediated killing of sensitized targets in cancer patients. *Cancer Research*, **34**, 2694—2698, 0000.
- 2) McCredic, J.A., MacDonald, H.R. and Wood, S. B.: Effect of operation and radiotherapy on antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer*, **44**, 99—104, 1979.
- 3) 小松文夫, 竹内重五郎: 悪性腫瘍, 自己免疫疾患におけるブランク形成法による Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) の測定. *臨床検査*, **24**, 337—340, 1980.
- 4) 銭谷幹男, 加藤由美子, 高橋 弘, 出浦正倫, 清水能一, 相沢良夫, 秋庭真理子, 斎藤礼郎, 飛鳥田一

- 郎, 三枝苗成, 亀田治男: 肝疾患における末梢血中 K-cell population についての研究. *日消疾会誌*, **77**, 1923—1929, 1980.
- 5) 山本雄一, 川瀬一郎: 腫瘍免疫. *臨床免疫*, **12**(Suppl. 1), 78—88, 1980.
- 6) Greenberg, A.H., Nudson, L., Shen, L. and Roitt, I.M.: Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity due to a "Null" lymphoid cell. *Nature. New Biol.*, **242**, 111—113, 1973.
- 7) Wisloff, F., Froland, S. and Michaelsen, T.E.: Antibody-dependent cytotoxicity mediated by human Fc-receptor bearing cells lacking makers for B-and T-lymphocytes. *Int. Arch. Allergy*, **47**, 139—154, 1974.
- 8) Ault, K.A. and Weiner, H.L.: Isolation and characterization of the class of human lymphocytes responsible for antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Clin-Immunol. Immunopathol.*, **11**, 60—76, 1976.
- 9) 藤岡知昭: 各種腫瘍とレンサ球菌製剤 (OK-432) との共通抗原性. *日泌尿会誌*, **67**, 1784—1794, 1985.
- 10) 銭谷幹男, 高橋 弘, 出浦正倫, 清水能一, 相沢良夫, 秋庭真理子, 斎藤礼郎, 飛鳥田一郎, 三枝苗成, 亀田治男, 深町 勇, 浦野敬治, 中嶋克行: マイクロプレート法によるヒト末梢血中 Killer cell (K-cell) の同定. *医学のあゆみ*, **109**, 682—684, 1979.
- 11) 小川頼子, 藤川 敬: A 群レンサ球菌多糖体に対する抗体 (ASP) の正常値と臨床的意義に関する研究. *日本小児科学会*, **86**, 2204—2213, 1982.
- 12) Shore, S.L., Nahmias, A.J., Starr, S.E., Wood, P. A. and McFarlin, D.E.: Detection of cell-dependent cytotoxic antibody to cell infected with herpes simplex virus. *Nature*, **251**, 350—352, 1974.
- 13) Goverts, A.: Cellular antibodies in kidney homotransplantation. *J. Immunol.*, **85**, 516—552, 1960.
- 14) Moller, E.: Contact-induced cytotoxicity by lymphoid cell containing foreign isoantigens. *Science*, **147**, 873—875, 1965.
- 15) Perlmann, P. and Holm, G.: Cytotoxic effects of lymphoid cells in vitro. *Adv. Immunol.*, **11**, 117—193, 1963.
- 16) Zighelboim, J., Boravda, B. and Fahey, J.L.: Evidence for several cell populations active in antibody dependent cellular cytotoxicity. *J. Immunol.*, **111**, 1737—1742, 1974.
- 17) Zigler, H.K. and Henney, C.: Antibody-dependent cytolytically active human leukocytes. An analysis of inactivation followion in vitro interaction with anticoated target cells. *J. Immunol.*,

- 115, 1500—1504, 1975.
- 18) 矢野啓介, 大藤 真, Lucas, Z.J.: Antibody dependent cell-mediated cytotoxicityにおけるリンフォトキシンの役割について. 日臨免誌, 3, 232—237, 1980.
 - 19) Brier, A.M., Chess, L. and Schlossman, S.F.: Human antibody dependent cellular cytotoxicity. Isolation and identification of a subpopulation of peripheral blood lymphocytes with kill antibody-coated antologous target cells. J. Clin. Invest., 56, 1580—1595, 1975.
 - 20) Porpe, G.R., Troye, M. and Perlmann, P.: Characterization of cytolytic effector cells in peripheral blood of healthy individuals and cancer patients. J. Immunol., 118, 1919—1924, 1977.
 - 21) Gale, R.P. and Zighelboim, J.: Polymorphous leucocytes in antibodydependent cellular cytotoxicity. J. Immunol., 114, 1047—1051, 1975.
 - 22) Poplack, D.G., Bonnard, G.D., Holiman, B.J. and Blaese, R.M.: Monocyto-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity: A clinical test of monocyte function. Blood, 48, 809—816, 1976.
 - 23) West, W.H., Boozer, R.B. and Herberman, R. B.: Low affinity E-rosette formation by the human K-cell. J. Immunol., 120, 90—95, 1978.
 - 24) 矢田純一: 免疫反応の細胞生物学. 新小児科学大系, 19A, 小児感染免疫学, I, p. 59—73, 中山書店, 東京, 1979.
 - 25) 小出幸夫, 吉田孝夫: NK細胞とK細胞の異同をめぐって. 臨床免疫, 13, 163—171, 1981.
 - 26) Wahlen, B., Perlmann, H. and Perlmann, P.: Analysis by a plaque assay of IgG-or IgM-dependent cytolytic lymphocytes in human blood. J. Exp. Med., 144, 1375—1380, 1976.
 - 27) AuH, K.A. and Weiner, H.L.: Natural killing of measles-infected cells by human lymphocytes. J. Immunol., 122, 2611—2616, 1979.
 - 28) Takasugi, M. and Kein, E.: A microassay for cell-mediated immunity. Transplantation, 9, 219—227, 1970.
 - 29) Biberfeld, P., Wanlin, B., Perlmann, P. and Biberfeld, G.: A plaque technique for assay and characterization of Antibody Dependent Cytotoxic effector (K) cells. Scand. J. Immunol., 4, 859—864, 1975.
 - 30) 佐藤 譲, 鈴木 昇: 細胞の同定と定量. 第8回日本臨床免疫学会総会発表, 東京, 1980.
 - 31) 松本美富士, 山本正彦: サルコイドーシス患者のADCC検討. 医学のあゆみ, 112, 252—254, 1980.
 - 32) 直江知樹, 本田 仁, 内藤知行: 各疾患におけるK-cell population—マイクロプレート法での検討—1. 日臨免誌, 4, 136—142, 1981.
 - 33) 八木幸夫, 佐藤栄一, 八木俊一: 各種甲状腺疾患における末梢リンパ球中K-cell populationについて. 臨床免疫, 12, 319—326, 1980.
 - 34) 阿部好正: 健康小児, 小児白血病および若年性関節リウマチ患児におけるKiller cell populationの検討. 日臨免誌, 6, 32—39, 1983.
 - 35) 田村利和, 国友一史, 是松秀樹, 芳川博哉, 桑島輝夫, 古味信彦, 藤野良三, 松崎孝世, 森本重和, 矢野嘉郎, 中田 昭, 平野穰一: 消化器癌における末梢血中K-cell populationについての研究. 四国医誌, 37, 368—374, 1981.
 - 36) 森 良夫, 吉田秀夫, 深川哲雄, 由良義明, 新田敏晴, 佐藤光信: 頭頸部癌患者におけるADCC活性の検討. 臨床免疫 115, 545—554, 1983.
 - 37) Stratton, M.L., Herz, J., Loeffler, R.A., McClurg, F.L., Reiter, A., Bernstein, P., Danley, D.L. and Benjamine, E.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in treated and non treated cancer patients. Cancer, 40, 1045—1051, 1977.
 - 38) Milgrom, H. and Shore, S.L.: Lysis of antibody coated red cells by peripheral blood mononuclear cells: Alter effector profile after treatment of target cells with enzymes. Cell Immunol., 39, 178—193, 1978.
 - 39) 西條長宏, 木村公一, 入交信広, 尾崎 彰, 橋本典子, 仁井公久: 人末梢リンパ球細胞障害能(ADCC, NK活性)の抗癌免疫能としての意義. 癌と化学療法, 8(Supp.), 2—9, 1981.
 - 40) Saijo, N., Shimizu, E., Irimajiri, N., Ozaki, A., Kimura, K., Takizawa, T. and Niitani, H.: Analysis of natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in healthy volunteers and in patients with primary lung cancer and metastatic pulmonary tumors. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 102, 195—214, 1982.
 - 41) Murray, J.L. and Lee, E.T.: Decreased monocyte antibody-dependent cell-mediated toxicity in stage I-II malignant melanoma. —Augmentation by subcutaneous *Corynebacterium parvum*. Cancer Immunol. Immunother., 17, 61—68, 1984.
 - 42) Hersh, E.M., Murphy, S.G., Quesada, J.R., Gutterman, J.U., Gachwind, C.Z. and Morgan, J.: Effect of Immunotherapy with *Corynebacterium parvum* and Methanol extraction vesidue of BCG administered intravenously on host defense function in cancer patients. J.N.C. I., 66, 993—1002, 1981.
 - 43) 石岡伸一, 高石雅敏, 松坂 茂, 柳田実郎, 大成浄

- 志, 山本戸道郎, 西本幸男: *Nocardia rubra* cell wall skeleton (N-CWS) 投与による Natural killer cell 活性および ADCC 活性増強効果について. 日臨免誌, 6, 55—59, 1983.
- 44) 鈴木 昇, 佐藤 譲, 菊池孝夫, 岡野 健, 伊東恭悟, 熊谷勝男: インターフェロンによる K 細胞活性の増強. —ブラークアッセイによる single cell レベルでの解析—. 日臨免誌, 5, 13—18, 1982.
- 45) 一柳明弘: 放射線治療中胆癌宿主における ADCC (Antibody Dependent Cellmediated Cytotoxicity) の変動. —ブラークアッセイによる検討—. 日癌治, 19, 1032—1040, 1984.
- 46) 沼崎洋三, 岩野勝行, 菊池幹雄, 石田名香雄: Neocarzinostation (NCS) のマクロファージ活性作用. 医学のあゆみ, 123, 992—994, 1982.
(1986年5月8日受付, 特別掲載)
-