透析に伴う後天性腎嚢胞に発生した腎細胞癌の免疫学的検討

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

大西 哲郎 町田 豊平 増田富士男 鳥居伸一郎
白川 浩 波多野孝史 牧野 秀樹

IMMUNOLOGICAL STUDY ON RENAL CELL CARCINOMA IN DIALYSIS PATIENTS WITH ACQUIRED CYSTIC DISEASE OF KIDNEYS

Tetsuro Onishi, Toyoei Machida, Fujio Masuda, Shinichiro Torii, Hiroshi Shirakawa,
Takashi Hatano and Hideki Makino

Department of Urology, Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. T. Machida)

The immunological study of the major histocompatibility complex (class I, class II and DR antigens), tumour infiltrating lymphocytes (TIL), regional lymph node lymphocytes (RLNL) and peripheral blood lymphocytes (PBL) was evaluated on the basis of immunohistochemical staining using monoclonal antibodies of each subset of lymphocytes in a series of 16 patients with renal cell carcinoma. Two renal cell carcinomas in dialysis patients with acquired cystic disease of the kidneys (ACDK) were also included in this study. With regard to the immunological environment, a comparative study between renal cell carcinoma accompanied with ACDK and 14 other renal cell carcinoma was carried out.

The results are described below:

1) With regard to the expression of MHC antigens in tumour cells, the degrees of expression of MHC class I, class II and DR-antigen in case 1 were higher than that of the other 14 renal cell carcinomas. On the other hand, no expression of MHC was detected in case 2.

2) As to the subsets of TIL, the CD25 (IL-2 receptor) was not expressed in all the renal cell carcinoma. As to the T cell receptor (TCR-alpha/beta chain), the degree of expression was the same in case 1 and the other 14 cases. On the other hand, no TCR was detected in the case 2. As to the other subsets of TIL (CD3, CD4, CD8, CD16 and CD20), the rates of the infiltration were the same in case 1 and the other 14 cases, but those in case 2 were lesser than in all other 14 cases.

3) As to the subsets of RLNL, CD25 was not expressed in all the renal cell carcinomas. The degrees of expression of the TCR-alpha/beta chains were the same in case 1 and the other 14 cases, but not in case 2. As to the other subsets, there observed an elevation of the CD3 (especially CD4) in case 1 compared with the other 14 cases. However, as to case 2, all subsets were reduced compared with case 1 and the other 14 cases.

4) As to the subsets of PBL, the same ratio of each subset was observed in case 1 and the other cases. As to case 2, CD3 (especially CD4) was elevated compared with case 1 and the other 14 cases.

We conclude that there are severely immuno-suppressive cases like case 2 in the renal cell carcinoma patients with ACDK caused by dialysis.

Key words: renal cell carcinoma, acquired cystic disease of the kidneys, immunological study

要旨: 免疫組織学的検討を行った腎細胞癌16例中、透析腎に併発した後天性腎嚢胞 (ACDK) に発生した腎細胞癌2例 (症例1及び症例2) の免疫的環境を検討し、以下の結論を得た。

1) 腫瘍細胞のMHC発現は、症例1ではclass I, class II及びDR抗原のいずれも、対照症例に比較して発現率は高かったが、症例2ではいずれのMHC発現も認められなかった。

2) 腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) におけるCD25 (IL-2 receptor) の表出は全ての症例で表出率が低かつ

たが、T細胞受容体 (TCR)-alpha/beta chain は症例1では対照群とほぼ同程度の表出率であったが、症例2では表出していなかった。TIL subset は、症例1と対照群間の比率に差はなかったが、症例2ではいずれの subset についても比率が低かった。

3) 所属リンパ節リンパ球 (RLNL) の CD25は全ての症例で表出がなく、TCR-alpha/beta chain の比率は症例1と対照症例間に差はなかったが、症例2は表出していなかった。RLNL subset は、症例1は対照症例に比較して CD3陽性 T細胞 (その内の特に CD4陽性 T細胞) の比率が高かったが、症例2では全ての subset 率が低かった。

4) 末梢血リンパ球の subset では、症例1と対照症例間に差はなかったが、症例2では症例1及び対照症例に比較して、CD3陽性 T細胞の増加と、その内特に CD4陽性 T細胞の比率が高かった。

従って、ACDKに発生した腎細胞癌には症例2の様なきわめて免疫学的応答の低い症例が存在することが示唆された。

キーワード：腎細胞癌，後天性腎嚢胞，免疫的検討

結 言

血液透析の進歩により、慢性腎不全患者の長期生存が可能となってきたが、一方、長期透析に伴ってこれまで明らかにされていなかった新しい病態がこれら患者に生じることが報告されつつある¹⁾²⁾。その中で、最近注目されている、腎の後天的嚢胞化に伴う腎の癌化がある³⁾。この問題は臨床的に患者の予後にかかわる重要な変化であるばかりか、腎細胞癌や嚢胞発生の原因を解く重要な手がかりとなると考えられる。

今回、透析患者に生じるこれら病態の一因として考えられている免疫的抑制状態に注目して検討を進めた。

対象症例及び方法

慈恵医大泌尿器科で1990年6月より1991年5月までの1年間に治療した腎細胞癌の内、腫瘍組織を中心に免疫的検索を行った症例は16例である。これら症例の内、腎不全による透析中に生じた後天性腎嚢胞 (acquired cystic disease of the kidneys：以下 ACDK と略す) に合併した腎細胞癌2症例を検討対象とし、その他の14例を比較対照症例とした。

1) 対象症例の臨床及び病理的所見

対象2症例の罹患年齢は46.5歳 (中央値) で、いずれの症例も男子で、かつ左側例であった。腎不全に至る基礎疾患はいずれも慢性糸球体腎炎で、透析法は血液透析のみの例と、腹膜透析を合わせて施行した症例であり、透析期間は8年から14年であった (Table 1)。stage は、いずれも low stage (stage 1, 2) で、grade

Fig. 1 症例1の組織像。細胞型は、granular cell type。組織構築はpapillary pattern、組織学的悪性度はgrade IIであった (H & E 染色、×100)。

Table 1 対象症例の臨床的所見

	年齢	性	患側	基礎疾患	透析法及び透析期間	stage	grade	cell type	組織構築	daughter tumour 数
症例1 (H. S.)	48	M	L	慢性糸球体腎炎	血液透析 計14年間	(pT3, pV0, pNO, MO) ²	II	granular	papillary	3箇所
症例2 (H. C.)	45	M	L	慢性糸球体腎炎	血液透析 3年間 腹膜透析 5年間 計8年間	(pT2b, pV0, pNO, MO) ¹	I	clear	alveolar	7箇所

についても low grade (grade I, II) であった。また、細胞型は症例 1 が granular cell type (Fig. 1), 症例 2 が clear cell type (Fig. 2) であり、組織構築は、症例 1 が papillary pattern (Fig. 1) で、症例 2 が alveolar pattern (Fig. 2) であり、いずれの症例も腎内に daughter tumor が 3 から 7 箇所認められ (Table 1), その他、嚢胞壁には散在性に hyperplastic epithelium が認められた (Fig. 3)。

2) 免疫組織染色法, 検討項目及び解析法

腎摘時得られた腎細胞癌を3cm 角に細切の後、OCT コンパウンド内で急速に凍結したものを検討材料とした。免疫組織染色法は Table 2 に示した、組織酵素抗体法間接法を用いた。得られた標本を、各 subset ごと

に写真撮影し、画像解析装置 (Nexus 6000) を用い以下の方法に従って陽性細胞比率を求めた。

a) 腫瘍細胞上に発現した主要組織適合性抗原 (major histocompatibility complex : 以下 MHC と略す) 比率 : 陽性細胞面積 - CD3 陽性細胞面積 / 全腫瘍細胞面積

b) 腫瘍浸潤リンパ球 (tumuor infiltrating lymphocyte : 以下 TIL と略す) 及び所属リンパ節リンパ球 (regional lymph node lymphocyte : 以下 RLNL と略す) 比率 : 陽性細胞面積 / 有核細胞面積 (ただし、T 細胞受容体 (T cell receptor : 以下 TCR と略す) に関しては : 陽性細胞面積 / CD3 陽性細胞面積) また、末梢血リンパ球 (以下 PBL と略す) の subset

Fig. 2 症例 2 の組織像。細胞型は、clear cell type, 組織構築は alveolar pattern, 組織学的悪性度は grade I であった (H & E 染色, ×100)。

Fig. 3 症例 1 及び症例 2 に共通して散在性に嚢胞壁に認められた hyplastic epithelium の像 (H & E 染色, ×200)。

Table 2 免疫染色法

Step 1	(凍結包埋) : アルブミンを塗布したスライドグラスにクオイオスタットにより4~6uの厚さに薄切した凍結標本を乗せる。
Step 2	(切片固定, 洗浄) : 30分間室温で風乾後, 冷アセトンで5分間固定の後, 冷PSBで5分間ずつ3回洗浄。
Step 3	(非特異的反応防止処理) : 切片を10%未感作血清 (正常羊血清) で20分間室温で処理, 軽くPBSで洗浄。
Step 4	(一次抗体反応) : 第一抗体 (monoclonal antibody) を毛細管ピペットで切片に乗せ, 温室 (moisture chamber) の中で37℃, 1時間反応。
Step 5	(洗浄) : 冷PBSで5分間ずつ5回以上洗浄。
Step 6	(酵素標識抗マウス抗体反応) : HRP (horseradish peroxidase) 標識第二次抗体と37℃, 1時間温室中で反応。
Step 7	(洗浄) : 冷PBSで5分間ずつ5回以上洗浄。
Step 8	(DAB発色) : DAB-H ₂ O ₂ 溶液 (3,3'-diaminobenzidine) に10mM アジ化ナトリウムを加えたもので5分間, 室温で反応。
Step 9	(洗浄) : 冷PBSで5分間ずつ3回洗浄の後, 蒸留水で2回洗浄。
Step 10	(核染) : 4%メチルグリーン溶液で1時間後染色。
Step 11	(脱水, 封入) : エタノール脱水, キシロール透徹の後, 封入, 検鏡。

は、末梢血から得られた細胞の大きさによってサイトグラムを求め、リンパ球の細胞群を targeting した後、各リンパ球の subset に対するモノクローナル抗体との反応を、蛍光物質の強度によるヒストグラムとして flow-cytometry にて計測した。

今回使用したモノクローナル抗体は、MHC の class I(clone: W6・32(1), Lot No.; 040), class II(clone: TAL. 1B5, Lot No.; 087), DR 抗原 (clone: L243, Lot No.; N0412, LO205) (いずれも DAKOPPATS 社製)に加えて、T 細胞受容体 (以下 TCR と略す) の alpha/beta chain(clone: 8A3, Lot No.; 2265, 516) 及び gamma/delta chain(clone: 5A6. E9, Lot No.; 2279, 1512) (いずれも T CELL SCIENCES 社製)である。さらに、TIL の subset として CD3(pan T-cell: clone: SK7, Lot No.; 0668), CD4 (helper/inducer T-cell; clone: SK3, Lot No.; NO140, N1113), CD8 (cytotoxic/suppressor T-cell; clone: SK1, Lot No.; NO434, H1 216), CD16(NK-cell; clone: G022, Lot No.; M0144, LO401) (いずれも Becton-Dickinson 社製), さらに CD20(B-cell; clone: H299, Lot No.; 68M144) (Coulter 社製), CD25 (interleukin-2 receptor: 以下 IL-2 receptor と略す, clone: ACT-1, Lot No.; 199) (DAKOPATTS 社製)である。同様のモノクローナル抗体を用いて、RLNL についても検討した。

また stage 分類は Robson の方式⁴⁾に準じ、grade 分類は 4 段階法⁵⁾を用いて検討した。

結 果

1) 腫瘍細胞の MHC 発現率比較 (Fig. 4)

症例 1 では対照群に比較して、MHC class I, II 及び DR 抗原のいずれについても発現率が高かったが、

Fig. 4 腫瘍細胞の MHC 抗原の発現に関する比較。

症例 2 ではいずれの抗原発現も極めて低かった。

2) TIL 中の CD25 及び TCR の表出率比較 (Fig. 5)

CD25 については症例 1, 症例 2 及び対照症例のいずれについても表出率はきわめて悪かった。TCR-alpha/beta chain は症例 1 と対照症例はほぼ同率で表出していたが、症例 2 では表出しておらず、また、TCR-gamma/delta chain の表出率は全体として低い結果であった。

3) TIL 中の subset 比率比較 (Fig. 6)

症例 1 については対照症例とほぼ同程度の各 subset 比率であったが、症例 2 については全ての subset に関してその表出が低い結果であった。

4) RLNL 中の CD25 及び TCR の表出率比較 (Fig. 7)

CD25 についてはいずれの症例も、また対照症例についてもその表出がみられなかった。TCR-alpha/beta chain は症例 1 及び対照症例はほぼ同率で表出していたのに比較して症例 2 では表出されていなかった。また TCR-gamma/delta は全ての症例でほとんど表出

Fig. 5 腫瘍浸潤リンパ球の内、CD25(IL-2 receptor) 及び T 細胞受容体 (TCR) 表出率に関する比較。

Fig. 6 腫瘍浸潤リンパ球の内、subset 比率比較。

Fig. 7 所属リンパ節リンパ球の内、CD25(IL-2 receptor) 及び T 細胞受容体 (TCR) 表出率に関する比較.

Fig. 8 所属リンパ節リンパ球の subset 比率比較.

されていなかった。

5) RLNL 中の subset 比率比較 (Fig. 8)

症例 1 については、CD3, CD4は対照症例に比較してその表出率がむしろ高く、その他の subset はほぼ同率であったが、症例 2 は全ての subset でその表出率がきわめて低い結果であった。

6) PBL 中の subset 比率比較 (Fig. 9)

症例 1 と対照症例では全ての subset 比率についてはほぼ同様の表出率が観察されたのに比較して、症例 2 では対照症例及び症例 1 に比較して CD3及び CD4はやや表出率が高く、CD8及び CD16は逆に表出率が低く、CD20は同程度の表出率であった。

考 察

長期透析患者の腎に嚢胞性病変が生じることに關して最初の報告を Dunnill ら⁹⁾が1977年行っている。それによると、透析患者30例の剖検結果、14例に嚢胞性病変が認められ、しかもこの内の6例に腫瘍の合併が認められ、さらにその内の1例は全身転移を認めたと報

Fig. 9 末梢血リンパ球の subset 比率比較.

告している。

本邦における透析患者に対する全国的調査³⁾を分析した結果、腎細胞癌の合併発生頻度は、透析人口10万対年間119例の腎細胞癌の発生が報告されている。これに対し、一般人の腎細胞癌発生率は、人口10万対年間3例程度と報告³⁾されており、それ故、透析患者の腎細胞癌は一般人に比較して約40倍高い発生率になる。従って、透析導入以降腎細胞癌の発生する頻度が極めて高いことになり、そのため定期的超音波やCTによる腎の十分な経過観察が必要となる¹⁾⁷⁾⁸⁾。

この様な臨床的背景にもかかわらず、透析による腎の嚢胞性変化や、嚢胞壁にみられる前癌状態、さらに腎細胞癌の発生の原因はいま持って不明とされている³⁾。いくつか考えられている発癌の原因としては大きく分類して2つの要因があげられている³⁾⁹⁾。その一つは発癌物質による発癌である。代表的な発癌物質としては、尿毒症性代謝物として、nitrogenous waste products, aliphatic amines, それに polyamine などがあげられている³⁾⁹⁾。その他、透析機器に含まれる物質や、消毒薬剤、さらに治療目的で投与された薬剤など様々な物質が想定されている⁹⁾が、臨床的に実証されたものは皆無である。

一方、透析患者の免疫能の低下が発癌と関連するとする考え方がある⁹⁾。この点に関して野田ら⁹⁾は、慢性腎不全患者の透析導入前から導入後1年間にわたる末梢血の細胞性免疫担当細胞の変動について検討した結果を報告している。それによると、透析導入直前の慢性腎不全患者では、対照正常者に比較して、末梢血 T リンパ球の幼若化能は低下し、CD3陽性 T 細胞数、CD4陽性 T 細胞数、並びに CD8陽性 T 細胞数のいずれについても減少し、CD4/CD8比は低下していたと報告されている⁹⁾。さらにこれら免疫的パラメーターは

透析導入後約2カ月までの比較的短い間にすべて速やかに正常値に近づくが、以後はほとんど変化せず、透析導入1年後でも正常域には達しなかったと報告されている⁹⁾。しかし、透析患者に発生した腎細胞癌症例のこれら免疫的パラメーターに関しての報告は認められていない。

最近、末梢血リンパ球 subset の変動が担癌状態の病勢を必ずしも反映しないことから¹⁰⁾、腫瘍組織、あるいはそれを取り巻くリンパ節組織を、免疫組織学的に検索する手法や¹¹⁾、それらリンパ球の *in vitro* での活性を検索する方法¹²⁾により、担癌状態の宿主介在性免疫応答にかかわる細胞の機能を評価する検討が進められている。このような考えから、今回 ACDK に合併した腎細胞癌の宿主介在性免疫能を、一般の腎細胞癌のそれと比較を試みた。

腫瘍細胞における MHC 抗原の発現は、免疫監視機構上最も重要な因子であり、腫瘍細胞排除の際、CD4陽性 T 細胞は class II 抗原を¹³⁾、CD8陽性 T 細胞は class I 抗原を¹⁴⁾それぞれ認識し細胞障害性に作用する。今回の検討から症例1は、一般の腎細胞癌に比較してもこれら MHC 抗原の発現は強く、従って免疫的には良好な環境にあることが想像される。しかし、症例2は、MHC class I 及び class II いずれの抗原も発現されておらず、症例1とはきわだった差が認められた。

また T 細胞受容体の表出は、antigen presenting cell としてのマクロファージに表出されている MHC class II 抗原と結合することにより、腫瘍からの抗原を T 細胞が認識する上できわめて重要な役割を果たす¹⁵⁾。MHC 拘束性に作用する TCR- α/β chain の表出は¹⁶⁾¹⁷⁾、症例1は一般腎細胞癌と同程度に表出していたにもかかわらず、症例2ではやはりその表出が認められなかった。従って、このような症例では、腫瘍抗原を各免疫担当細胞に提示できないことになり、CD4陽性 T 細胞や CD8陽性 T 細胞などの活性も生じないと考えられる。

腫瘍浸潤リンパ球(TIL)は、腫瘍細胞からの抗原を様々な程度認識した上で、腫瘍細胞に対し殺細胞性に働くクローンと¹⁸⁾、逆にこれら免疫的正の反応を抑止するクローン¹⁹⁾が混在して存在するとされている。しかし全体としてみれば、TIL の浸潤程度と予後の関連が報告されていることから²⁰⁾、宿主介在性免疫能が高い症例に TIL 浸潤が強いと解釈されている。

今回の TIL subset に関する検討から、症例1では、

一般腎細胞癌のそれとほぼ同程度の各 subset 比率を認めたが、やはり症例2では全ての subset について浸潤比率が低く、腫瘍組織内でのこれら免疫担当細胞の活性がきわめて低いことが示唆されたことになる。

所属リンパ節リンパ球(RLNL)に関する免疫的役割についてはいまでも不透明であるが、TIL に比較すると腫瘍抗原を認識して活性化されたリンパ球は少ないとされている²¹⁾。

今回の検討結果、症例1では CD3陽性 T 細胞、特にその内の CD4陽性 T 細胞が一般腎細胞癌に比較して浸潤比率が高い結果であったのに比較して、症例2では、TIL 同様各 subset ともきわめて低く、従って症例2では所属リンパ節においても免疫的に極めて低い状態と考えられる。同様に、RLNL の TCR も症例2では症例1や一般腎細胞癌に比較してその表出率はきわめて低い結果であった。

従って、腎不全患者に対する透析に合併した腎細胞癌2症例の宿主介在性免疫能について比較した結果、少なくとも末梢血リンパ球の免疫担当細胞とは大きく異なる免疫的環境が、腫瘍組織を中心に認められる症例が存在することが明らかとなった。しかも同様の臨床経過を経て発症した腎細胞癌でも、症例によりその免疫環境がきわめて異なることも明らかとなった。さらに、ACDK に伴う腎細胞癌の発症は症例によりその免疫環境が発症及び増殖に及ぼす影響が大きく異なることが示唆された。今後さらにこれら症例の予後も含めた追跡調査が必要であると考えられる。

結 語

1) 1990年6月より、1991年5月までの1年間に慈恵医大で治療した腎細胞癌の内、透析患者に合併した後天性腎嚢胞に発症した腎細胞癌2症例を経験した。これらの症例を対象症例とし、その他の症例14例を比較対照として、腫瘍組織を中心とした免疫的環境に関して検討した。

2) 腫瘍細胞の MHC 発現では、対象症例中症例1では class I, class II 及び DR 抗原のいずれも、対照症例に比較して発現率は高かったが、症例2例ではいずれの MHC 発現も認められなかった。

3) 腫瘍浸潤リンパ球における CD25 (IL-2 receptor) の表出はいずれの症例も極めて低かったが、T 細胞受容体- α/β chain は症例1では対象群とほぼ同程度の表出率であったが、症例2ではやはり表出されていなかった。さらに、腫瘍浸潤リンパ球各 subset については、症例1では各 subset とも対象群と

同程度の浸潤比率であったが、症例2ではいずれのsubsetについても浸潤比率が低い結果であった。

4) 所属リンパ節リンパ球におけるCD25の表出は全ての症例に認められなかったが、T細胞受容体 α / β chainの比率は症例1と対照症例間で差を認めなかったが、症例2では表出されていなかった。また、リンパ球各subset比率をみると、症例1では対照症例に比較してCD3陽性T細胞の比率が高く、特にその内CD4陽性T細胞が高かったのに比較して、症例2では全てのsubset比率が低い結果であった。

5) 末梢血リンパ球の検討では、症例1と対照症例間に各subset比率の差はなかったのに比較して、症例2ではCD3陽性T細胞の増加と、その内特にCD4陽性T細胞の比率が高かった。

文 献

- 1) 山口 聡, 藤井敬三, 金子茂男, 安済 勉, 稲田文衛, 小林 武, 吉田桂二, 石田初一: 慢性腎不全の腎超音波診断に関する研究. 第2編. Acquired cystic disease of the kidneys. 日泌尿会誌, 81, 1183—1189, 1990.
- 2) 矢戸 洋, 二木 源, 鈴木一之, 松原光伸, 鈴木敬裕, 堀田 修, 黒沢考成, 田熊淑男, 孫 考義, 石崎 允, 高橋 寿, 岡崎 肇, 関野 宏, 浅木 茂: 持続透析患者によりみられた悪性腫瘍症例の検討(第2報). 腎と透析, 28, 248—252, 1990.
- 3) 石川 勲: 腎透析患者にみられる腎腫瘍発生. *On-cologia*, 19, 56—69, 1986.
- 4) Robson, D.J., Churchill, B.M. and Anderson, W.: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 101, 297—301, 1969.
- 5) Bannayan, G.A. and Lamm, D.L.: Renal cell tumors. *Pathol. Ann.*, 15, 271—308, 1980.
- 6) Dunnill, M.S., Millard, P.R. and Oliver, D.: Acquired cystic disease of the kidneys: A hazard of intermittent maintenance haemodialysis. *J. Clin. Path.*, 30, 868—877, 1977.
- 7) Noronha, I.L., Ritz, E., Waldherr, R., Stein, G. and Fassbinder, W.: Renal cell carcinoma in dialysis patients with acquired renal cysts. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 4, 763—769, 1989.
- 8) Ishikawa, I., Saito, Y., Shikura, N., Kitada, H., Shinoda, A. and Suzuki, S.: Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 16, 452—458, 1990.
- 9) 野田春夫, 岡田茂樹, 浜田勝生, 宮崎 重, 澤西謙次: 透析患者の悪性腫瘍. II. 悪性腫瘍の発生要因. 臨床透析, 4, 1579—1584, 1988.

- 10) Stenzl, A. and deKernion, J.B.: The natural history of renal cell carcinoma. *Semin. Urology*, 7, 144—148, 1989.
- 11) 大西哲郎: 腎細胞癌原発巣浸潤リンパ球subsetの評価と, IFN- γ 投与が及ぼす免疫的效果に関する研究. 日泌尿会誌, 82, 216—224, 1991.
- 12) 多田富雄: 免疫学的試験法. 免疫学イラストレテッド, 第2巻, p. 338—339, 南江堂, 東京, 1990.
- 13) Rosenthal, A.S. and Shevach, E.M.: Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes 1. Requirement for histocompatible macrophages and lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 138, 1194—1212, 1973.
- 14) Zinkernagel, R.M. and Doherty, P.C.: Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallo-genic system. *Nature*, 248, 701—702, 1974.
- 15) Schwartz, R.H.: T lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Ann. Rev. Immunol.*, 3, 237—250, 1985.
- 16) Dembic, Z., Hass, W., Weiss, S., McCubrey, J., Kiefer, H., von Boehmer, H. and Steinmetz, M.: Transfer of specificity by murine α and β T-cell receptor genes. *Nature*, 320, 232—238, 1986.
- 17) Saito, T., Weiss, A., Miller, J., Norcross, M.A. and Germain, R.N.: Specific antigen-Ia activation of transfected human T cells expressing murine T α β -human T β receptor complexes. *Nature*, 325, 125—130, 1987.
- 18) Zinkernagel, R.M. and Doherty, P.C.: MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv. Immunol.*, 27, 51—177, 1979.
- 19) Broder, S., Uchiyama, T., Muul, L.M., Goldman, C., Sharrow, S., Poplack, D.P. and Waldmann, T.A.: Activation of leukemic pro-suppressor cells to become suppressor-effector cells. Influence of cooperating normal T cells. *N. Engl. J. Med.*, 304, 1382—1387, 1981.
- 20) 松田 稔, 長船 男, 古武敏彦, 園田孝夫: 腎細胞癌, 発育様式およびリンパ球浸潤の臨床的意義について. 日泌尿会誌, 67, 1064—1069, 1976.
- 21) Nakamura, H., Ishiguro, K. and Mori, T.: Different immune functions of peripheral blood, regional lymph node, and tumor infiltrating lymphocytes in lung cancer patients. *Cancer*, 62, 2489—2497, 1988.

(1991年8月2日受理)