肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法による 末梢血 $\gamma\delta$ T 細胞数の減少

秋月 摂子・真柄 直郎・田中 照二*

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (3) : 108~117, 1998.

Diminution of the number of $\gamma\delta$ T lymphocytes in hepatocellular carcinoma patients treated with transcatheter arterial embolization

Setsuko Akizuki, Tadao Magara and Teruji Tanaka*

Department of Laboratory Medicine, Jikei University, Daisan Hospital (Tokyo)

**Department of Internal Medicine (I), Jikei University, Daisan Hospital (Tokyo)*

【Summary】

$\gamma\delta$ T lymphocytes, which are CD3+lymphocytes that express $\gamma\delta$ chains of the T-cell antigen receptor (TCR) on their surface, are functionally distinct from $\alpha\beta$ T lymphocytes, which express $\alpha\beta$ chains of the TCR. $\gamma\delta$ T lymphocytes are thought to differentiate in mouse hepatic sinusoids, to play a role in antitumor action, and to act as natural killer cells. The purpose of this study was to examine whether $\gamma\delta$ T lymphocytes in the peripheral blood are suppressed when hepatic sinusoids are damaged during transcatheter arterial embolization (TAE). The numbers of $\alpha\beta$ T lymphocytes and $\gamma\delta$ T lymphocytes in the peripheral blood were examined with monoclonal antibodies and flow cytometry before and after TAE in 32 patients (from 46 to 78 years of age) with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The number of $\alpha\beta$ T lymphocytes before and after TAE was unchanged. However, the number of $\gamma\delta$ T lymphocytes and the ratio of $\gamma\delta$ T lymphocytes to CD3+lymphocytes were significantly decreased for 3 weeks after TAE treatment. This decrease suggests that TAE suppresses the supply of $\gamma\delta$ T lymphocytes to the peripheral blood. In addition, TAE may weaken a patient's antitumor immunity, because $\gamma\delta$ T lymphocytes that have antitumor activity decrease after TAE.

Key words : $\gamma\delta$ T lymphocytes,
transcatheter arterial embolization (TAE),
hepatic sinusoid,
antitumor action

【概 要】

$\gamma\delta$ 細胞はT細胞表面に $\gamma\delta$ 鎖から成るT細胞レセプター (TCR) を表出しているものをいい、 $\alpha\beta$ 鎖 TCR を持つ胸腺由来の $\alpha\beta$ 細胞とは機能的に異なっている。 $\gamma\delta$ 細胞は肝類洞で分化し、宿主の抗腫瘍免疫の一端を担っているとされている。我々は肝動脈塞栓療法 (TAE) によって引き起こされる肝類洞機能の障害に伴う末梢血 $\gamma\delta$ 細胞の動態について検討するため、肝細胞癌患者に対して TAE 施行前後で末梢血中の $\alpha\beta$ 細胞と $\gamma\delta$ 細胞の変動を観察した。その結果、TAE の施行により $\alpha\beta$ 細胞数には有意な変化がなく、 $\gamma\delta$ 細胞数および $\gamma\delta$ 細胞のT細胞に対する比率がTAE 後3週間有意に減少することが判明した。TAE 後の $\gamma\delta$ 細胞減少はTAE によって肝類洞が障害を受けることによって起こるものと推察された。TAE により $\gamma\delta$ 細胞が減少することでTAE が宿主の抗腫瘍免疫能の一端を抑制する可能性が考えられる。

I. 緒 言

ヒトやマウスの末梢血中に出現するT細胞の大部分は胸腺で分化した $\alpha\beta$ 型T細胞レセプター (TCR) — T細胞 ($\alpha\beta$ 細胞) で占められており、残りの数%に含まれている胸腺外分化型T細胞のほとんどは $\gamma\delta$ 型 TCR — T細胞 ($\gamma\delta$ 細胞) であると考えられている¹⁻³⁾。マウスでは末梢血 $\gamma\delta$ 細胞の胸腺外分化の場合は肝類洞であり、腸管や皮膚などに由来する $\gamma\delta$ 細胞は末梢血中には出現しないとされている^{1,2,4)}。またヒト末梢血中の $\gamma\delta$ 細胞も肝灌流リンパ球の解析などから肝類洞由来であるとの説⁵⁾が有力である。

$\gamma\delta$ 細胞は $\alpha\beta$ 細胞と異なり、胸腺によるネガティブセレクションを受けないために自己反応性T細胞の過剰活性による自己免疫疾患を惹起することなどが指摘されている^{1,2,6)}。さらに、 $\gamma\delta$ 細胞はT細胞に特有のレセプターを有しながら、ナチュラルキラー (NK) 細胞と同様に主要組織適合性複合体 (major histocompatibility complex : MHC) 非拘束性に悪性腫瘍などの異物に対して障害活性を示すこと⁷⁻¹⁰⁾やその分化の経路が胸腺外であることなどからみて、NK 細胞と胸腺由来の $\alpha\beta$ 細胞の中間に位置する細胞群と考えられている。したがって、近年末梢血中のNK 細胞数の増減や活性値の変動が宿主の抗腫瘍免疫能の評価に用いられてきているように、 $\gamma\delta$ 細胞数の増減も抗腫瘍免疫能の一指標になり得るものと思われる。

一方、肝細胞癌に対する内科的治療法の一つとして

肝動脈塞栓療法 (transcatheter arterial embolization : TAE)^{11,12)} が近年広く普及している。このTAEの腫瘍壊死効果および正常肝実質細胞の障害に伴う肝機能低下、あるいは塞栓物質や抗癌剤が肝動脈から流出することによって引き起こされる腫瘍周辺部位への影響については今日まで数多くの議論がかわされてきた¹²⁻¹⁵⁾。ところが、肝類洞が肝実質細胞に隣接して存在しているにもかかわらず、TAEの肝類洞機能への影響についてはほとんど触れられてこなかった。

今回われわれは末梢血 $\gamma\delta$ 細胞の動態をTAE施行の前後で測定したところ、 $\gamma\delta$ 細胞が $\alpha\beta$ 細胞に比較してTAE後で減少することが統計学的に判明したので、この成績を報告するとともに、この原因についてTAEによる肝類洞機能への影響の点から考察した。

II. 対象および方法

1. 対 象

TAEを施行した症例は年齢46~78歳までの平均 65.0 ± 8.3 歳 (mean $\pm$ SD) の肝細胞癌を合併した肝硬変患者で、男性29名、女性3名であり、この32名を対象とした。

肝疾患を伴わない健常者群として人間ドック検診より肝機能検査値が正常範囲内の集団より男性28名、女性6名平均年齢 61.9 ± 7.7 歳を抽出した。

TAE施行前の肝機能は、総ビリルビン 0.98 ± 0.44 mg/dL、血清アルブミン 4.00 ± 0.43 g/dL、プロトロンビン時間 $85.1 \pm 12.8\%$ 、ICG R15 $15.5 \pm 6.6\%$ で

Table 1 Clinical characteristics in 32 hepatocellular carcinoma (HCC) patients treated with TAE

Patients profile	
age (year)	46~78 (65.0±8.3)
sex	male : 29 cases female : 3 cases
Liver function	
T. bilirubin (mg/dl)	0.5~1.8 (0.98±0.44)
albumin (g/dl)	2.6~4.8 (4.00±0.43)
prothrombin time (%)	63~100 (85.1±12.8)
ICG [R 15] (%)	9~30 (15.5±6.6)
ascites	+ : 0 cases : 32 cases
Clinical stage ※	I : 22 cases II : 10 cases III : 0 cases
Type of HCC	
nodular type	one : 13 cases two < : 13 cases
massive type	6 cases
Maximum size (mm i.d.)	10~60 (28.8±16.9)
Contents of transcatheter arterial embolization (TAE)	
Lipiodol (ml)	1~5 (3.65±1.28)
gelfoam (sheet)	0.25~1.50 (0.70±0.36)
site of embolization	right or left lobe : 23 cases right or left segment : 9 cases (mean±SD)

※ : Clinical stage was defined by Liver Cancer Study¹⁶⁾

あり、原発性肝癌取扱い規約¹⁶⁾による臨床病期分類ではⅠ期 22 例、Ⅱ期 10 例であった。肝細胞癌の腫瘍型は結節型 26 例 (うち単結節型 13 例、多結節型 13 例)、塊状型 6 例であり、結節型例の最大腫瘍径は 28.8 ± 16.9 mm であった (Table 1)。

2. 方 法

(1) TAE

総肝動脈より lipiodol 3.65 ± 1.28 ml (mean±SD) を肝全体に動脈内注入して、血管造影カテーテルを選択的に肝動脈末梢枝まで挿入し、gelfoam 0.70 ± 0.36 シートを用いて腫瘍の支配動脈を塞栓した。32 例中 17 例については抗癌剤 Doxorubicin 30.6 ± 2.4 mg, Mitomycin C 10.6 ± 2.4 mg を lipiodol と共に注入した。32 例中 9 例は区域塞栓であり、残り 23 例は左もしくは右肝動脈の塞栓例であった (Table 1)。

(2) 末梢血リンパ球中の T 細胞表面マーカーの測定

a. 抗体

モノクローナル抗体 (BECTON DICKINSON 社製) の種類としては蛍光色素の Phycoerythrin : PE でラベルした抗 CD 3 抗体 (Leu 4-PE) と Fluores-

cein isothiocyanate : FITC でラベルした抗 $\alpha\beta$ TCR 抗体 (TCR-1-FITC)、抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体 (TCR γ/δ -1-FITC) の 3 種を用い、抗 CD 3 抗体と抗 $\alpha\beta$ TCR 抗体、抗 CD 3 抗体と抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体の組合せで二重染色を行った。またリンパ球分画の設定のため抗 CD 45/CD 14 抗体 (Leuco GATE) を用いた。

b. 操作方法

ヘパリン加静脈血 100 μ l に抗 CD 3 抗体と抗 $\alpha\beta$ TCR 抗体あるいは抗 CD 3 抗体と抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体の 2 種のモノクローナル抗体を各々 20 μ l ずつ加え、4°C で 30 分インキュベートさせた。次に塩化アンモニウム (NH_4Cl) を主成分とする溶血剤 2 ml を加え 15 分室温放置にて溶血後、卓上小型遠心機 (SL-05 A : 佐久間製作所製) にて 1,500 rpm で 5 分間遠心し、有核細胞を残し上清を吸引除去した。再度前述の通り溶血剤にて完全に溶血、遠心分離後リン酸 buffer pH 7.4 (以下 PBS) 2 ml で洗浄し、1,500 rpm で 5 分間遠心後、上清を吸引除去し得られた白血球分画を PBS 300~500 μ l に再浮遊させ flowcytometer (FACS can : BECTON DICKINSON 社製) を用い測定した。解析は cconsort 30 プログラムに準じて各種抗体の陽性率を求めた。

(3) リンパ球総数の測定

リンパ球総数の測定には多項目自動血球分析装置 (Sysmex NE-8000: 東亜医用電子製) を用い、フロー式マノメータによる高周波/直流 (RF/DC) 検出法により白血球細胞の大きさと密度の2次元分布により分画した。

(4) 肝機能検査

TAE施行による肝機能の変動の指標として GOT, GPT, 総ビリルビン (T-Bil), 血清コリンエステラーゼ (ChE), アルブミン (ALB) を TAE 施行前後において測定した (n=22~23)。

(5) 統計処理

統計処理は t 検定にて行った。有意差検定に際しては両側危険域 5% 未満を有意差有りとして 5% 以上 10% 未満を傾向差有りとした。抗癌剤の有無による TAE 施行における変動の差異の検定には分散分析法を用いた。

III. 成 績

1. リンパ球総数

末梢血リンパ球の総数 ($/\mu l$) は TAE 前 $1,400 \pm$

538 (mean $\pm$ SD) に対し TAE 1 週後 $1,180 \pm 487$ ($p < 0.05$, $n = 32$), 2 週後 $1,295 \pm 528$, 3 週後 $1,292 \pm 449$ であり, TAE 前値に比べ 1 週後に有意に減少したが, 2, 3 週後は TAE 前値に回復した (Fig. 1)。

2. 末梢血成熟 T 細胞: CD 3 陽性細胞 (CD 3+細胞) の総数

末梢血の CD 3+細胞数 ($/\mu l$) は TAE 前 959 ± 422 , 1 週後 906 ± 395 , 2 週後 992 ± 419 , 3 週後 991 ± 363 であり TAE による有意な変動は認められなかった (Fig. 1)。

3. $\alpha\beta$ 細胞の総数

末梢血の $\alpha\beta$ 細胞数 ($/\mu l$) は TAE 前 885 ± 397 , 1 週後 848 ± 375 , 2 週後 921 ± 398 , 3 週後 915 ± 339 であり TAE による有意な変動は認められなかった (Fig. 2)。

4. $\gamma\delta$ 細胞の総数

末梢血の $\gamma\delta$ 細胞数 ($/\mu l$) は TAE 前 63.1 ± 57.9 に対し 1 週後 46.0 ± 41.6 ($p < 0.01$, $n = 32$), 2 週後

Fig. 1 Changes in the number of total lymphocytes (Lym) [—○—] and CD 3+ lymphocytes (CD 3+) [—●—] in the peripheral blood of patients treated with transcatheter arterial embolization (TAE).

* : $p < 0.05$ compared with pre TAE value N.S. : not significant
Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

Fig. 2 Change in the number of $\alpha\beta$ T lymphocytes ($\alpha\beta$ T cell) in the peripheral blood of patients treated with TAE.

N.S. : not significant

Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

53.5 $\pm$ 43.7 ($p=0.09$, $n=32$), 3 週後 55.2 $\pm$ 47.5 ($p<0.05$, $n=32$) であり TAE により 1, 3 週後は有意に減少し, 2 週後は減少傾向を示した (Fig. 3).

5. $\alpha\beta$ 細胞の CD3+細胞に占める%比率 ($\alpha\beta$ /CD3+%)

末梢血の $\alpha\beta$ /CD3+% は TAE 前 91.9 $\pm$ 6.7% に対し 1 週後 93.2 $\pm$ 5.5% ($p=0.08$, $n=32$), 2 週後 92.8 $\pm$ 4.6%, 3 週後 92.3 $\pm$ 6.0% であり, TAE 前に比して 1 週後に上昇傾向を示したがその後は前値に回復して変化は認められなかった (Fig. 4).

6. $\gamma\delta$ 細胞の CD3+細胞に占める%比率 ($\gamma\delta$ /CD3+%)

末梢血の $\gamma\delta$ /CD3+% は TAE 前 6.9 $\pm$ 6.2% に対し 1 週後 5.3 $\pm$ 4.7% ($p<0.01$, $n=32$), 2 週後 5.6 $\pm$ 4.4% ($p<0.05$, $n=32$), 3 週後 5.9 $\pm$ 5.8% ($p=0.06$, $n=32$) であり, TAE により 1, 2 週目は有意に減少しており, 3 週目には減少傾向を示した (Fig. 5).

7. 抗癌剤による影響

TAE の際, 抗癌剤を併用した群 ($n=17$) と用いなかった群 ($n=15$) について TAE 施行による各細胞の推移の違いを比較した結果, 危険率 p 値はリンパ球数で $p=0.825$, CD3+細胞数で $p=0.126$, $\alpha\beta$ 細胞数で $p=0.158$, $\gamma\delta$ 細胞数で $p=0.834$ と両群間に有意な差は認められなかった。

8. 末梢血中各種リンパ球細胞分画の肝癌患者と健常者における差異

肝癌患者 (TAE 前) と健常者において末梢血中に占める各種リンパ球細胞分画 (%) に違いがあるかを求めたところ, CD3+% は肝癌患者群 68.6 $\pm$ 8.8%, 健常者群 67.2 $\pm$ 9.9% ($p=0.687$), $\alpha\beta$ 細胞% は肝癌患者群 62.6 $\pm$ 9.1%, 健常者群 61.2 $\pm$ 10.1% ($p=0.546$) $\gamma\delta$ 細胞% は肝癌患者群 4.73 $\pm$ 4.15%, 健常者群 5.24 $\pm$ 4.19% ($p=0.619$) で, いずれの細胞においてもその末梢血中の分画には両群間に有意な差異は認められなかった。

9. TAE 前後における肝機能検査値の変動

TAE 施行後の値として, GOT, GPT, T-Bil に

Fig. 3 Change in the number of $\gamma\delta$ T lymphocytes ($\gamma\delta$ T cell) in the peripheral blood of patients treated with TAE.

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$ † : $p < 0.1$ compared with pre TAE value
Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

Fig. 4 The % of $\alpha\beta$ T lymphocytes to CD 3+ lymphocytes ($\alpha\beta$ T cell/CD 3+ %) in 32 cases treated with TAE.

† : $p < 0.1$ compared with pre TAE value N.S. : not significant
Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

Fig. 5 The % of $\gamma\delta$ T lymphocytes to CD3+ lymphocytes ($\gamma\delta$ T cell/CD3+) in 32 cases treated with TAE.

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$ † : $p < 0.1$ compared with pre TAE value

Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

についてはTAE施行後3日以内の高値を用い、またChE, ALBについてはTAE施行後1週目の値を用いた。その結果、GOTはTAE施行前 68.87 ± 57.48 IU/lに対し、TAE施行後では 133.74 ± 132.06 IU/l ($p < 0.05$, $n = 23$), GPTはTAE施行前 54.41 ± 37.08 IU/lに対しTAE施行後では 76.59 ± 39.33 IU/l ($p < 0.01$, $n = 22$), T-BilはTAE施行前 1.01 ± 0.47 mg/dlに対し、TAE施行後では 1.57 ± 0.73 mg/dl ($p < 0.001$, $n = 23$)であり、TAEにより有意に上昇していた。ChEはTAE施行前 4.70 ± 1.33 IU/mlに対し1週後 3.55 ± 1.20 IU/ml ($p < 0.001$, $n = 20$), ALBはTAE前 4.01 ± 0.47 g/dlに対しTAE1週後 3.67 ± 0.44 g/dl ($p < 0.001$, $n = 22$)であり、TAEによって有意に低下していた (Fig. 6)。

IV. 考 察

成績では、リンパ球総数はTAE1週後で有意に低下したが、2, 3週後には回復傾向にあった。CD3+細胞数および $\alpha\beta$ 細胞数はTAE後有意な変動を示さなかったが、リンパ球総数の変動に近い推移を示した (成績1, 2, 3)。これに対して $\gamma\delta$ 細胞数はTAE後

の3週間は減少していることが判明した (成績4)。次にCD3+細胞全体に占める $\alpha\beta$ および $\gamma\delta$ 両細胞の比率を算出してその変動を検討したところ、 $\alpha\beta$ /CD3+%はTAE後、ほぼ一定であった。それに比して $\gamma\delta$ /CD3+%は3週間にわたり低下していた (成績5, 6)。以上の成績より末梢血中を循環しているT細胞の中でTAEによって影響を受けたのは $\alpha\beta$ 細胞ではなく $\gamma\delta$ 細胞であることが明らかとなった。

リンパ球総数の有意な減少は我々が既に報告^{17,18)}したNK細胞の減少が主な要因であると考えられた。また、今回の検討において抗癌剤の全身的な影響も考慮されるが、抗癌剤が使用されているのは対象群32例中17例であり、各種細胞のTAEによる動態において抗癌剤使用群と非使用群間に有意な差異は認められなかった (成績7)。さらに、TAE後2週目以降にリンパ球総数が回復している (成績1) にもかかわらず3週間に亘り末梢血中の $\gamma\delta$ 細胞の数や $\gamma\delta$ /CD3+%の低下が継続していることより (成績4, 6)、抗癌剤の全身的な影響以外の要因がこの減少に関わっているものと推察される。

次にTAE施行により肝機能がどのように変動するかを検討したところ肝細胞より逸脱したと考えられる

Fig. 6 Liver function tests before and after TAE treatment Post TAE value was the maximum value within 7 days after TAE
 *** : $p < 0.001$ ** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$ compared with pre TAE value.
 Data are expressed as mean $\pm$ SEM.

GOT, GPT, T-Bil については TAE 施行により有意な高値を示した。また、肝臓内での蛋白合成能の指標として ChE, ALB を測定した結果、TAE 施行 1 週後に有意な低下が認められた (成績 9)。さらに TAE 施行の際、gelform による肝動脈の閉塞に基づきその支配域の肝実質細胞が低酸素状態となり障害を受ける。その際、肝細胞索に挟まれた肝類洞にも当然その影響が及ぶと考えられること、肝動脈に注入された lipiodol が肝類洞にも停滞貯留すること¹⁵⁾などから、TAE が肝癌細胞周囲の正常な肝実質細胞と同時に肝類洞の機能にも障害を与えていることがうかがえる。以上のことより、TAE によって胸腺由来の $\alpha\beta$

細胞はほとんど影響を受けず、その一方で $\gamma\delta$ 細胞の末梢血への供給が抑制されたのは、 $\gamma\delta$ 細胞が肝類洞由来であることを示唆するものと考えられる。

なお、本研究は肝細胞癌を伴う肝硬変症例を対象とし、正常肝における例は含まれていなかった。正常肝と硬変肝では TAE の影響や肝機能の変動などに差異がある可能性も考慮されるが、術前の肝癌患者の肝機能検査の成績や健常者と肝癌患者との間に末梢血中の特定な免疫担当細胞の分画に差がないこと (成績 8) などから硬変肝であっても、患者個体における肝としての一定の機能は保たれていると考えられる。従って胆癌肝硬変症例の同一個体内の比較における今回の成

績は、健常者個体に対比し得る結果と考え意味を持つものと判断した。

近年、免疫担当細胞に対する肝類洞の役割として、NK細胞①や末梢血 $\gamma\delta$ 細胞②の分化成熟の場が肝類洞であるとの説、さらにリンパ球のインターロイキン2レセプター β 鎖(IL2R β 鎖)の発現もまた肝類洞で行われているとの説③がそれぞれ報告されている^{1,6,19,20}。NK細胞やIL2 β 鎖を発現しているリンパ球は免疫監視機構にとって重要な細胞群であるが、われわれはTAE後、成熟型NK細胞数の低下^{17,18}や、リンパ球のIL2R β 鎖発現の抑制²¹を明らかにして、TAEは肝類洞機能を抑制し肝類洞が担っている免疫能の低下を引き起こすことを指摘するとともに、末梢血リンパ球の胸腺外分化の場に関して①および③の説を支持してきた。そして、②の説を検証する一助として今回の検討を行った結果より、担癌宿主において $\gamma\delta$ 細胞が末梢血へ流出するまでの過程

に肝類洞が関わっており、②の説を支持する成績であると考えた。よって、TAEが肝類洞の担っている免疫能の一翼を抑制することで、TAE後に引き起こされる免疫的状況は担癌宿主にとって一時的にしても不利に作用するものと思われる。

これまでに肝細胞癌に対して様々な治療が試みられてきているが、これらの治療効果を高めるためにも今後、肝類洞機能の維持賦活によって担癌宿主の免疫能を保持し、予後の改善につなげることが必要であり、この点を配慮した治療法の改良、開発が望まれる。

謝辞 最後に、御校閲賜りました東京慈恵会医科大学臨床検査医学教室教授 町田勝彦先生に深謝致します。また本研究に貴重な検体を御提供頂き、終始御指導を賜りました東京慈恵会医科大学附属第三病院内科科学講座第一 立木成之先生、込山賢次先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大塚和朗・安保 徹：種々の病態におけるリンパ球の重要性。医学のあゆみ, 166(1): 76~80, 1993.
- 2) 安保 徹・飯合恒夫・大塚和朗：T細胞の胸腺外分化一特に肝類洞において。臨床免疫, 24(1): 77~87, 1992.
- 3) Lewis, L.L., Joyce, R., Reinder, L.H.B., et al.: Structural and serological heterogeneity of γ/δ T cell antigen receptor expression in thymus and peripheral blood. Eur. J. Immunol., 18: 1985~1992, 1988.
- 4) 樗木俊聡・安保 徹・熊谷勝男：肝類洞および腸管上皮内 $\gamma\delta$ TCR細胞。HUMAN CELL, 3(3): 233~239, 1990.
- 5) 田中正俊・黒松亮子・谷川久一： $\gamma\delta$ T細胞と肝類洞。胆肝膵, 24(6): 943~947, 1992.
- 6) 渡部久実・安保 徹：肝類洞、胸腺髄質で起こるinter TCR細胞の分化と機能。細胞工学, 13(5): 401~406, 1994.
- 7) Koide, J., Rivas, A. & Englemam, E.G.: Natural killer (NK) -like cytotoxic activity of allospecific T cell receptor- γ , δ^+ T cell clones. Distinct receptor-ligand interactions mediate NK-like and allospecific cytotoxicity. J. Immunol., 142: 4161~4168, 1989.
- 8) Borst, J., van de Griend, R.J., van Oostveen, J. W., et al.: A T-cell receptor $\gamma/CD 3$ complex found on cloned functional lymphocytes. Nature, 325: 683~688, 1987.
- 9) Brenner, M.B., McLean, J., Scheft, H., et al.: Two forms of the T-cell receptor γ protein found on peripheral blood cytotoxic T lymphocytes. Nature, 325: 689~694, 1987.
- 10) Moingeon, P., Jitsukawa, S., Faure, F., et al.: A γ -chain complex forms a functional receptor on cloned human lymphocytes with natural killer-like activity. Nature, 325: 723~726, 1987.
- 11) 山田龍作・中塚春樹・中村建治・他8名：肝細胞癌に対するTranscatheter arterial embolization therapy—15例の経験—。肝臓, 20(6): 595~603, 1979.
- 12) 谷川久一・平井賢治：肝動脈塞栓療法の適応と副作用。内科, 61(4): 650~654, 1988.
- 13) 山田龍作・貫野 徹・井本正巳・他7名：肝細胞癌に対する動脈塞栓療法施行例の予後に及ぼす因子の検討。肝臓, 22(11): 1577~1582, 1981.

- 14) 山田龍作・中塚春樹・中村建治・他 11 名：肝細胞癌に対する Transcatheter arterial embolization therapy の有用性と肝機能に及ぼす影響. 日消誌, 78 : 214~221, 1981.
 - 15) 中村仁信・橋本 勉・塚原康夫・他 3 名：Lipiodol を用いた肝動脈塞栓化学療法における門脈枝内 Lipiodol 出現について. 肝臓, 28 : 1399~1400, 1987.
 - 16) 原発性肝癌取り扱い規約, 日本肝癌研究会編, 第 3 版, 金原出版, 東京, 1992, pp. 20.
 - 17) 込山賢次：肝動脈塞栓療法の肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫能におよぼす影響についての検討. 日消誌, 89(10) : 2594~2603, 1992.
 - 18) 込山賢次・立木成之・武隈吉房・他 2 名：肝動脈塞栓療法によって引き起こされる肝細胞癌患者の抗腫瘍免疫能の低下. 消化器科, 19(1) : 54~59, 1994.
 - 19) 安保 徹・渡辺久実・樗木俊聡・他 1 名：T 細胞の胸腺外分化. Annual Review 免疫 : 9~19, 1992.
 - 20) Itoh, H., Abo, T., Sugawara, S., et al. : Age-related variation in the proportion and activity of murine liver natural killer cells and their cytotoxicity against regenerating hepatocytes. J. Immunol., 141 : 315~323, 1988.
 - 21) 込山賢次・立木成之・秋月摂子・他 9 名：肝細胞癌に対する肝動脈塞栓療法 (TAE) によって引き起こされる末梢血リンパ球のインターロイキン 2 レセプター β 鎖発現の抑制. 肝臓, 36(8) : 477~484, 1995.
-