Chemiluminescence 測定による多核好中球機能の検討

——特に担癌患者を中心として——

平野 達雄・中山 博司・田 渕 純 宏
石 井 俊 世・下 山 孝 俊・三 浦 敏 夫
富 田 正 雄・辻 芳 郎*

Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence response mainly in patients with cancers

Tatsuo Hirano, Hiroshi Nakayama, Sumihiro Tabuchi, Toshiyo Ishii,
Takatoshi Shimoyama, Toshio Miura, Masao Tomita and Yoshiro Tsuji*

The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Nagasaki University

** Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Nagasaki University*

【Summary】

Human polymorphonuclear neutrophils (PMNs) have been shown to have a cytotoxic effect on tumor cells primarily by utilizing the mechanism of oxidative metabolism. The PMN chemiluminescence response (CL) dependent on Luminol (3-aminophthalic hydrazide) was studied in 60 patients with cancers along with 24 patients with benign diseases to determine the oxidative metabolic activities. The mean peak CLR was 45.6 ± 11.6 relative intensity (RI) ($m \pm SD$) in the healthy control group. Although no significant abnormalities were demonstrated either in patients with cancers of the stomach, colon, lung and breast or in subjects with benign disorders such as peptic ulcer, ulcerative colitis, cholelithiasis and so forth, the peak CLR of PMNs obtained from sixteen patients with advanced gastric cancer in which the depth of the tumor invasion is extended to the propria muscle layer or more deeply was 26.7 ± 12.7 RI. This was significantly ($p < 0.05$) less than that observed in the healthy control group. The results suggest that PMNs in advanced gastric cancer patients may have defective oxidative metabolism or impaired tumoricidal and bactericidal activity.

Key words : cancer,
polymorphonuclear neutrophil,
chemiluminescence,
Luminol

【概 要】

ヒト多核好中球 (PMN) は腫瘍細胞に対して、おもにその酸化的代謝機構により細胞障害作用をもつことが明らかにされてきた。そこで酸化的代謝活性をみるために、60 人の癌患者と 24 人の良性疾患患者について、ルミノール (3-aminophthalic hydrazide 添加による PMN の chemiluminescence (CL) を測定した。対照群のピーク CL 値は 45.6 ± 11.6 相対強度 (relative intensity, RI) であった。胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌など癌患者や、消化性潰瘍、潰瘍性大腸炎、胆石症などの良性疾患でいずれも対照群との間に有意差は認められなかったが、深達度が固有筋層以上の進行胃癌のピーク CL は 26.7 ± 12.7 RI であり対照群より有意に低下した ($p < 0.05$)。これらの成績から進行胃癌の PMN は酸化的代謝の障害があり、これらの PMN では抗腫瘍作用や抗菌作用が低下していることが示唆された。

I. 緒 言

細胞障害性 T 細胞^{1,2)}、単球・マクロファージ系細胞³⁻⁹⁾、K 細胞・NK 細胞^{10,11)}などは、生体内に生じた腫瘍に対して、その成長を阻止 (cytostasis)、あるいは腫瘍自体を破壊する (cytolysis)。このように cytotoxicity を有する細胞はエフェクター細胞とよばれる。これらに加え、多核好中球 (polymorphonuclear neutrophil, PMN) がエフェクター細胞としてにわかに注目を集めてきた。PMN が他のエフェクター細胞に比べて、腫瘍に対する生体防御機構のなかでどれほどの重みをもった役割を果たしているのかは不明であるが、腫瘍-宿主間の状況次第では強い cytotoxicity を示す場も確かに存在することが明らかにされつつあり¹²⁾、単球に相当する^{13,14)}、あるいは単球を凌ぐ cytotoxicity を示す報告¹⁵⁾も少なくない。

cytotoxicity の機序はかなり明らかにされている。PMN のその主要な機能である細菌、真菌などの殺菌の機序が、ここでも重要な働きをしていることがわかってきた。すなわち、酸化的代謝過程のなかで生じた種々の活性酸素 (スーパーオキシド O_2^- 、ハイドロキシルラジカル $\cdot OH$ 、過酸化水素 H_2O_2 、1重項酸素 1O_2 、hypochlorous acid $HOCl$ など) が中心となって腫瘍細胞を障害するという (図 1)。

一方、Allen らによって、PMN が細菌の貪食の際や、何らかの刺激を受けた際に chemiluminescence (CL, 化学発光) を生じることが報告された¹⁶⁾。彼らは、 1O_2 が産生され、基質に作用して励起状態に戻るとき光を発すると思った (図 2)^{17,18)}。それ以来、CL に関して多くの報告があるが、この CL は酸化的代謝過程を反映するものと考えられている¹⁷⁻²¹⁾。

このような意味で、各種癌患者の PMN の CL は、その酸化的代謝活性、ひいては cytotoxic activity を評価する目安にもなる可能性があると考えられる。悪性腫瘍

図 1 酸化的代謝

図 2 Chemiluminescence の機序

に関連した単球の CL の報告はわずかながらみられるが^{22,23)}、PMN の CL に関しては見当たらず、臨床応用の多くは感染との関係で論じられてきた^{20,24-26)}。著者らは癌患者を中心に PML の CL を測定したので、良性疾患の CL の結果も合わせてここに報告し検討を加えたい。

II. 材料と方法

1) 対象症例

1982 年に長崎大学第 1 外科で治療した患者のうち、胃

図 3 The procedure of luminol-dependent chemiluminescence assay

癌 25 例, 食道癌 3 例, 大腸癌 10 例, 乳癌 6 例, 肺癌 11 例, 消化性潰瘍 4 例, 潰瘍性大腸炎 7 例, 肝硬変 5 例 (肝癌合併 2 例), 胆石症 7 例 (無黄疸), 閉塞性黄疸 4 例 (胆石 1 例, 悪性腫瘍 3 例), 重症感染症 2 例について PMN の CL を測定した。健康成人 8 例を対照群とした。

2) PMN の分類

以下の操作は、辻らの方法²⁷⁻²⁹⁾に準じて行った (図 3)。少量のヘパリン (Novo 社) を含む disposable 注射器 (テルモシリンジ) で 20 ml の静脈血を採り, 6% デキストラン生食 (dextran T 110 P.F.C.) を 4~5 ml に加えて軽く攪拌したのち, 注射器を逆立て室温で約 30 分置いた。上層の leukocyte-rich plasma を約 3 ml, Ficoll-Conray (9% Ficoll, 33.4% Conray) の上に静かに上層させ, 1,700 rpm, 30 分遠沈した (HITACHI CENTRIFUGE O3P)。上清みを除き, 多核白血球と赤血球を含むペレットに 0.87% NH_4Cl 約 10 ml 加えて約 15 分間ローテーターで静かに回転攪拌して溶血させた。1,100 rpm, 5 分間遠沈して上清みを除き, このペレットに 1% gel-Hanks 液 (Hank's balanced salt solution without phenol red, GIBCO) を加えて 2 回洗浄し, 細胞数 $10^7/\text{ml}$ の PMN 浮遊液を作成した。

3) ルミノール溶液の作成

ルミノール (Luminol, 3-aminophthalic hydrazide, SIGMA) を Hanks 液にて溶解して濃度 0.2 mg/ml (pH 7.4) とし, ミリポアフィルター (0.5 μ) で濾過して 4°C で保存した。

4) CL 測定器の調整

photometer (Amico CHEM-GLOW) を用い, まず multiplier switch (感度調整) を 10 に, dumping switch を on に blanket adjust switch を low にセットした。測定値は photometer に接続したレコーダー (島津製作所) に経時的に記録させ, ペン速度 10 mm/min, input voltage 50 mV で 10 分間測定した。

5) CL の測定

付属の直径 6 mm の cuvette にルミノール溶液 50 μl を入れ, ついで 1% gel-Hanks 液 400 μl , ザイモザン浮遊液 50 μl を入れた。最後に PML の浮遊液 100 μl (10^6 個) を入れ, 同時にレコーダーを始動させた。cuvette を 1 分間よく攪拌したのち photometer の holder に挿入し head を測定位置に回す。記録紙の縦軸は CL の相対強度 (relative intensity, RI) を示し, multiplier switch 10 では range は 0~100 RI で表される。横軸は測定時間を示す。

6) 統計処理

CL の比較には CL 曲線のピーク値を用い, Student の t 検定を行った。

III. 成 績

対照群の CL 曲線は急速な立ち上がりを示し, 30 秒から 1 分内にピークがあり, その後次第に減衰した。ピーク値は, 45.6 ± 11.6 RI ($m \pm SD$) であった。各疾患のピーク値の比較を図 4 に示した。

i) 胃 癌: ピーク CL 値は 34.2 ± 16.1 RI であり

図 4 各種疾患のピーク CL 値

図 5

対照の 76% に低下したが有意差はなかった。CL 曲線 (図 5) は立ち上がりは緩徐で低い CL を示した。これを早期癌 (n=9) と進行癌 (n=16) とに分けてみると、早期癌のピーク CL 値は、 47.7 ± 12.4 RI で対照群との間にほとんど差はないが、進行癌では 26.7 ± 12.7 RI で

あり、対照群の 58.6% に低下し有意差が認められた ($p < 0.05$)。CL 曲線は明らかに対照群よりも低下した (図 6)。

ii) 消化性潰瘍：ピーク CL 値は 51.0 ± 7.9 RI で対照よりわずかに高いが有意差はなかった。CL 曲線は初

図 6

図 7

期の2分では対照より少し高いが、その後はほとんど差を認めなかった。

iii) 食道癌：3例と少ないが、いずれも進行癌であ

り、3例のピーク値はそれぞれ14, 20, 89 RIであった。高値を示した1例のみ治癒切除を行い得たが、低下の2例は非治癒切除に終わった(図7)。

図 8

図 9

iv) 大腸癌：ピーク値は 42.7 ± 13.4 RI であり，CL 曲線も対照とほとんど差はなかった（図 8）。

v) 潰瘍性大腸炎：ピーク値は 50.7 ± 6.9 RI で対照

より 11% 高いが有意差はなかった。この 7 例中 2 例は術後の症例であり，それぞれ 52, 40 RI と正常であった。活動型で入院中の 2 例中 1 例は全結腸型でピーク値は

図10

図 11

47 RI, ほかの1例は直腸限局型でピーク値は53 RIであった。残る3例は外来患者でピーク値はそれぞれ50, 50, 63 RIであった。少数例の検討であるが、活動性、罹患範囲などによるCLの差はみられなかった(図8)。

vi) 胆石例：黄疸や急性炎症状のない胆石症ではCLピーク値は、 43.3 ± 15.2 RIであり、CL曲線も正

常であった(図9)。

vii) 閉塞性黄疸：ピーク値は、 48.8 ± 27.1 RIで対照群と変わらなかったが、このうち3例は悪性腫瘍で、それぞれのピーク値は30, 37, 40 RIとやや低い傾向を示した。他の1例は総胆管結石による閉塞性黄疸でピーク値は89 RIと高い値を示したが(図9)、術後は黄疸の消

図 12

失とともにピーク CL 値は正常化した。

viii) 肝硬変：ピーク CL 値は 31.8 ± 10.7 RI と対照の 70% に減少したが有意差はなかった。このうち肝癌合併の 2 例はいずれも細小肝癌であったが、そのピーク値は 47, 26 RI であり、非合併の 3 例は 38, 28, 20 RI であった。CL 曲線は 5 例中 3 例が低値を示した (図 10)。

ix) 肺 癌：ピーク値は 36.3 ± 15.3 RI であり対照群の 80% に減少したが有意差はみられなかった。CL 曲線も正常よりわずかに低下した (図 11)。

x) 乳 癌：ピーク CL 値は 40.2 ± 14.8 RI で対照の 88% に減少したが有意差はなく、CL 曲線は肺癌と同様に対照よりもわずかに近い値を示した (図 11)。

xi) 重症感染症：1 例は胃潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎でありピーク値は 16 RI であった。他の 1 例は肝内結石症に急性化膿性胆管炎を併発した症例でピーク値は 20 RI であり、CL 曲線はいずれの症例も非常に低い値を示した (図 12)。

IV. 考 案

PMN の腫瘍に対するエフェクター細胞としての働きが注目されつつある。しかし cytotoxicity の誘導の機序に関してはなお不明の点が多い。PMN がなんら刺激なしに spontaneous cytolysis を示すという例外的な報告もみられるが³⁰⁾、実験上は抗体依存性細胞免疫 antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)¹³⁾、

³¹⁻³⁴⁾、あるいは細菌、ザイモザン粒子などの食食時やレクチン刺激時の場合にみられるように non-specific な cytotoxicity が示されてきた^{15, 35-38)}。そして cytotoxicity の発現には殺菌における機構と同様に酸化的代謝過程が重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。Clark と Klebanoff は、レクチン刺激や異物食食時における cytotoxicity には H_2O_2 -Myeloperoxidase (MPO)-Halide 系を中心とした酸素依存性の殺菌機構が重要な役割を演じていることを明らかにし、ADCC において MPO 系よりも酸化的代謝の burst が重要であると述べた^{33, 35)}。Hafeman と Lucas も、ADCC においては MPO 系よりも respiratory burst を重視し、この酸化的代謝によって生じる O_2^- が cytotoxicity の主要な mediator であろうと考えた³⁹⁾。このほか H_2O_2 ⁴⁰⁾、 $\cdot OH$ ⁴¹⁾、 $HOCl$ ⁴²⁾ を toxic mediator と考える報告がみられる。いずれにしても、PMN の cytotoxicity には酸化的代謝機構が主役を果たしているとする考え方が中心となっている。Allen らによる CL 測定¹⁶⁾は、この酸化的代謝活性を総合的に反映する検査法であるといわれている。しかし、悪性腫瘍との関連で述べられた報告は、単球の CL についてわずかにみられるが、PML の CL に関しては見当たらない。この理由は、PMN のエフェクター細胞としての役割がそれほど注目されていなかったこと、CL 測定の歴史が浅く、まだ十分に普及していないためだと思われる。CL の測定は殺菌機構の解明や感染疾患

における PMN 機能測定に応用されており、本邦では辻らのグループ²⁷⁻²⁹⁾によって普及されつつあり、小児科領域においては重要な検査法の 1 つになろうとしている。著者らは PMN の cytotoxicity の中心的役割を果たす酸化代謝活性をみるために CL 測定を行った。今回の成績では、癌患者 PML の CL は対照群に比べて有意な差は得られなかったが、一般に低い傾向を示した。特に胃癌では対照の 76% に減少し、進行癌だけを見ると 59% に減少して有意差が認められた。肺癌も約 80% に低下したが、大腸癌、乳癌ではそれほどの変化はみられなかった。腫瘍の発生部位、患者の栄養状態、その他の因子が CL にどのように影響するかは今後なお多数例の検討を要すると思われる。

Kitahara らは単球の CL について検討し、乳癌、消化器癌、泌尿生殖器癌などの固型腫瘍では有意差はなかったが高い傾向があり、リンパ腫の場合は有意差をもって亢進したと報告しており²²⁾、著者らの PMN の CL が低い傾向を示した成績とは逆であった。Robinson らは paraprotein が単球の CL をほとんど低下させるのに対し、PMN の CL に変化を及ぼさないことから、両者のレセプターが異なることによると推測している²³⁾。

潰瘍性大腸炎患者の CL 測定の報告は見出し得ない。本疾患の PMN のケモタキシスをみた報告は多く、例えば Rhodes らはミリポアフィルター法で測定し軽度低下を認め⁴²⁾、Hermanowicz と Nawarska も低下することを述べている⁴³⁾。クローン病でマクロファージの機能低下を認め、これを病因と推定する報告もあるが⁴⁴⁾、今回の検討では PMN の CL に関しては異常は認められず、むしろ対照より亢進傾向がみられた。

閉塞性黄疸のうち、悪性腫瘍では低い傾向を示し、良性疾患である胆石症では高い CL を示した。今回の成績ではビリルビンの CL への影響は明らかではないが、新生児重症黄疸では PMN 機能が低下することが報告されており、これは間接ビリルビンの細胞膜障害によると推

測されている⁴⁵⁾。閉塞性黄疸時の直接ビリルビンの影響に関する論文には接し得なかった。

肝硬変では肝内門脈-大循環シャントの増加、網内系の機能低下などによりエンドトキシン血症に陥りやすい。辻らは微量のエンドトキシンは PMN のケモタキシスを増加させ、大量では低下させることを示した⁴⁶⁾。このことから肝硬変症では PMN の CL の増加が予想されたが実際にはむしろ低下傾向を示した。しかし、肝硬変症に感染を伴えば早期に CL が変化するものと思われる。

感染症疾患に関する PMN の CL の測定の報告は少ない。PMN の酸化的代謝過程に障害のある慢性肉芽腫症では重症感染をきたしやすく、CL の発生はみられない²⁴⁾。Barbar らは急性細菌感染で PMN の CL は対照よりも有意に高く、回復すると CL も正常化したと述べた²⁵⁾。楊井らは CL の明らかな高値は認められておらず、新生児 B 群 β -連鎖球菌による髄膜炎患者の急性期では CL は低下したと述べている⁴⁷⁾。Graft らは cystic fibrosis 患者はしばしば肺感染症を反復するために PMN の CL を測定したが有意差は認めていない²⁶⁾。著者らは重症感染の 2 例に CL の著明な低下を認めた。感染の重症度や持続期間などにより CL は変化するものと思われた。

V. おわりに

PMN の cytotoxicity の中心的役割を果たすと考えられている酸化的代謝活性を知るために癌患者を中心に CL を測定し、併せて良性疾患の CL についても報告した。癌患者では一般に低下傾向がみられ、進行胃癌では有意に低下した。PMN の酸化的代謝の低下が癌発育の原因の 1 つであるのか、癌発育による結果であるのか、また CL 測定が真に cytotoxicity の目安になり得るのかにかについても今後検討の余地がある。

文 献

- 1) Miller, J.F., Brunner, K.T., Spent, J., Russel, P.J. and Mitchel, G.F.: Thymus-derived cells as killer cells in cell-mediated immunity. *Transplant Proc.*, 3 : 915, 1971.
- 2) Rouse, B.T., Röllinghoff, M. and Warner, N.L.: Tumor immunity to murine plasma cell tumors. II. Essential role of T-lymphocytes in murine response. *Eur. J. Immunol.*, 3 : 218, 1973.
- 3) Hibbs, J.B., Lambert, L. and Remington, J.: Possible role of the macrophage-mediated non-specific cytotoxicity in tumor resistance. *Nature [New Biol.]*, 235 : 48, 1972.
- 4) Alexander, P. and Evans, R.: Endotoxin and double-stranded RNA render macrophages cytotoxic. *Nature*, 232 : 76, 1971.
- 5) Keller, R.: Mechanisms by which activated nor-

- mal macrophages destroy syngeneic rat tumor cells *in vitro*. Immunology, 27 : 285, 1974.
- 6) Kaplan, A.M., Morahan, P.S. and Regelson, W. : Induction of macrophage-mediated tumor cell cytotoxicity by pyran copolymer. J. Natl. Cancer Inst., 52 : 1919, 1974.
 - 7) Mantovani, A., Tagliabue, A., Dean, J.H., Jerrels, T. and Herberman, R. : Cytolytic activity of circulating human monocytes on transformed and untransformed fibroblasts. Int. J. Cancer, 23 : 28, 1979.
 - 8) Cameron, D.J. and Churchill, W.H. : Cytotoxicity of human macrophages for tumor cells. Enhancement by human lymphocyte mediators. J. Clin. Invest, 63 : 977, 1979.
 - 9) Jarrels, T.R., Dean, J.H., Richardson, G.L., Cannon, G.B. and Herberman, R.B. : Increased monocyte-mediated cytostasis of lymphoid cell lines in breast and lung cancer patients. Int. J. Cancer, 23 : 768, 1979.
 - 10) Heberman, R.B. and Holden, H.T. : Natural cell-mediated immunity. Adv. Cancer Res., 27 : 305, 1978.
 - 11) Ojo, E. and Wigzell, H. : Natural killer cells may be the only cells in normal mouse lymphoid cell populations endowed with cytolytic ability for antibody-coated tumor target cells. Scand. J. Immunol., 7 : 297, 1978.
 - 12) 仙道富士郎・井上富夫 : 癌に対する自然抵抗性の one small compartment としての多核白血球. Oncologia, 1 : 10, 1982.
 - 13) Korec, S., Herberman, R.B., Dean, J.H. and Cannon, G.B. : Cytostasis of tumor cell lines by human granulocytes. Cellular Immunol., 53 : 104, 1980.
 - 14) Weiss, S.J. and Slivka, A. : Monocyte and granulocytemediated tumor cell destruction. A role for the hydrogen-peroxide-myeloperoxidase-chloride system. J. Clin. Invest, 69 : 255, 1982.
 - 15) Clark, R.A. and Klebanoff, S.J. : Role of the Myeloperoxidase- H_2O_2 -halide system in Concanavalin A-induced tumor cell killing by human neutrophils. J. Immunol., 122 : 2605, 1979.
 - 16) Allen, R.C., Stjernholm, R.L. and Steele, R.H. : Evidence for the generation of an electronic excitation state (s) in human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bactericidal activity. Biochem Biophys Res Commun, 47 : 679, 1972.
 - 17) Allen, R.C. : Halide dependence of the myeloperoxidase-mediated antimicrobial system of the polymorphonuclear leukocyte in the phenomenon of electronic excitation. Biochem Biophys Res Commun, 63 : 675, 1975.
 - 18) Allen, R.C. : The role of pH in the chemiluminescent response of the myeloperoxidase-halide- HO_2H antimicrobial system. Biochem Biophys Res Commun, 63 : 684, 1975.
 - 19) Cheson, B.D., Christensen, R.L., Sperling, R., Kohler, B.E. and Babior, B.M. : The origin of the chemiluminescence of phagocytosing granulocytes. J. Clin. Invest, 58 : 789, 1976.
 - 20) Stevens, P., Winston, D.J. and Van Dyke, K. : *In vitro* evaluation of opsonic and cellular granulocyte function by luminol-dependent chemiluminescence : utility in patients with severe neutropenia and cellular deficiency states. Infect Immunity, 22 : 41, 1978.
 - 21) Rosen, H. and Klebanoff, S.J. : Chemiluminescence and superoxide production by myeloperoxidase deficient leukocytes. J. Clin. Invest, 58 : 50, 1976.
 - 22) Kitahara, M., Eyre, H.J. and Hill, H.R. : Monocyte function and metabolic activity in malignant and inflammatory disease. J. Lab. Clin. Med., 93 : 472, 1979.
 - 23) Robinson, J.P. and Penny, R. : Chemiluminescence response in normal human phagocytes. II. Effect of paraproteins. J. Clin. Lab. Immunol., 7 : 219, 1982.
 - 24) Allen, R.C., Stjernholm, R.L., Reed, M.A., Harper, T.B., Gupta, S., Steele, R.H. and Waring, W.W. : Correlation of metabolic and chemiluminescence responses of granulocytes from three female siblings with chronic granulomatous disease. J. Infect Dis., 136 : 510, 1977.
 - 25) Barbour, A.G., Allred, C.D., Solberg, C.O. and Hill, H.R. : chemiluminescence by polymorphonuclear leukocytes from patients with ac-

- tive bacterial infection. J. Infect Dis., 141 : 14, 1980.
- 26) Graft, D.F., Mischler, E., Farrel, P.M. and Busse, W.W. : Granulocyte chemiluminescence in adolescent patients with cystic fibrosis. Am. Rev. Resp. Dis., 125 : 540, 1982.
- 27) 辻 芳郎・楊井正紀・神戸正彦・遠矢芳一 : 多核好中球の chemiluminescence 測定法の検討. 医学のあゆみ, 102 : 161, 1977.
- 28) 楊井正紀・森 剛一・福田友子・辻 芳郎 : ヒト多核白血球のルミノール添加による chemiluminescence 測定の検討. 医学のあゆみ, 112 : 594, 1980.
- 29) 森 剛一・楊井正紀・福田友子・辻 芳郎 : ルミノールを用いたヒト多核好中球の chemiluminescence 測定の基礎的検討. 厚生省特定疾患「免疫不全症候群」調査研究班昭和 54 年度研究調査報告書, 1979. pp. 251~260.
- 30) Chee, D.O., Townsend, Jr, C.M., Galbraith, M.A., Eibber, F.R. and Morton, D.L. : Selective reduction of human tumor cell populations by human granulocytes *in vitro*. Cancer Res., 38 : 4534, 1978.
- 31) Gale, R.P., Zighelboim, J., Ossorio, C. and Fahey, J.L. : Immunologically specific tumor cell destruction by human polymorphonuclear leukocytes. Clin. Res., 22 : 418 A, 1974.
- 32) Gale, R.P. and Zighelboim, J. : Polymorphonuclear leukocytes in antibody-dependent cellular cytotoxicity. J. Immunol., 114 : 1047, 1975.
- 33) Clark, R.A. and Klebanoff, S.J. : Studies on the mechanism of antibody-dependent polymorphonuclear leukocyte-mediated cytotoxicity. J. Immunol., 119 : 1413, 1977.
- 34) Drorak, A.M., Connel, A.B., Proppe, K. and Dvorak, H.F. : Immunologic rejection of mammary adenocarcinoma (TA 3-St) in C 57 BL/6 mice : Participation of neutrophils and activated macrophages with fibrin formation. J. Immunol., 120 : 1240, 1978.
- 35) Clark, R.A. and Klebanoff, S.J. : Neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity : Role of the peroxidase system. J. Exp. Med., 141 : 1442, 1975.
- 36) Simchowitz, L. and Schur, P.H. : Lectin-dependent neutrophil-mediated cytotoxicity. I. Characteristics. Immunology, 31 : 303, 1976.
- 37) Takasugi, M., Akira, D. and Kinoshita, K. : Granulocytes as effectors in cell-mediated cytotoxicity of adherent target cells. Cancer Res., 35 : 2169, 1975.
- 38) Nakayama, M., Sendo, F., Miyake, T., Fuyama S., Arai, S. and Kobayashi, H. : Nonspecific inhibition of tumor growth by allosensitized lymphocytes. I. Participation of polymorphonuclear leukocytes. J. Immunol., 120 : 619, 1978.
- 39) Hafeman, D.G. and Lucas, Z.J. : Polymorphonuclear leukocyte-mediated, antibody-dependent, cytotoxicity against tumor cells : dependence of oxygen and the respiratory burst. J. Immunol., 123 : 55, 1979.
- 40) Weiss, S.J., Young, J., LoBuglio, A.F. and Slivka, A. : Role of hydrogen peroxide in neutrophil-mediated destruction of cultured endothelial cells. J. Clin. Invest., 68 : 714, 1981.
- 41) Borregaard, N. and Kragballe, K. : Role of oxygen in antibody-dependent cytotoxicity mediated by monocytes and neutrophils. J. Clin. Invest., 66 : 676, 1980.
- 42) Rhodes, J.M. and Jewell, D.P. : White cell chemotaxis in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut, 20 : 436, 1979.
- 43) Hermanowicz, A. and Nawarska, Z. : Chemotaxis and random migration of polymorphonuclear leukocytes in ulcerative colitis examined by the agarose method. Scand. J. Gastroent., 16 : 961, 1981.
- 44) Ward, M. : The pathogenesis of Crohn's disease. Lancet, 2 : 903, 1977.
- 45) 野田弘之 : ヒト顆粒球機能に関する研究一特に感染症との関係一. 炎症, 1 : 65, 1980.
- 46) 辻 芳郎・松田静宗・野田弘之 : 好中球走化性異常の臨床. 臨床血液, 19 : 904, 1978.
- 47) 楊井正紀・辻 芳郎 : Chemiluminescence による顆粒球機能検査の臨床的意義. 小児科, 22 : 471, 1981.