Surface Markers of NK Cells in Peripheral Blood of Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma.

著者	中島 猛行
雑誌名	浜松医科大学学報. 学位授与記録
巻	5
ページ	66-67
発行年	1988-01-22
URL	http://hdl.handle.net/10271/1316

doi: 10.1016/0165-2478(86)90117-3

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 39号	学位授与年月日	昭和63年 1月22日
氏 名	中 島 猛 行		
論文題目	<p>Surface Markers of NK Cells in Peripheral Blood of Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. (肝硬変、肝癌患者における末梢血 NK 細胞の表面マーカーについて)</p>		

Surface Markers of NK Cells in Peripheral Blood of Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma.

(肝硬変、肝癌患者における末梢血NK細胞の表面マーカーについて)

論文の内容の要旨

〔目的〕

発癌にたいする免疫監視機構の一つとしてNK細胞が注目され、NK活性の低下が発癌に関与している可能性が示唆されている。肝硬変患者には肝癌が高率に合併するが発癌過程におけるNK細胞の変化についてはいまだ検討されていない。本研究では肝硬変患者、肝癌患者のNK活性およびNK細胞の表面マーカーを測定し、肝癌発生とNK細胞との関連性について検討した。

〔対象〕

健常人(Control群)38例、非アルコール性肝硬変(LC群)57例、肝硬変合併肝癌(LC+HCC群)22例である。

〔方法〕

NK活性の測定はK-562細胞を使用し、ET比25:1の条件で末梢血リンパ球とともにマイクロプレートにて4時間培養後上清中の⁵¹Crを測定し% Cytotoxicityを算出した。またモノクローナル抗体(OKT3, OKT4, OKT8, OKM1, OKIa1, Leu7)を使用し、細胞自動解析装置(スペクトラムⅡ)にて各種モノクローナル抗体陽性細胞の解析を行った。

〔結果〕

- 1) NK活性(mean±S.E.)はControl群 $49.7 \pm 2.2\%$ に対し、LC群 $35.6 \pm 1.8\%$ 、LC+HCC群 $27.6 \pm 3.5\%$ とLC群、LC+HCC群ともに明らかな低下を認めた($p < 0.001$)。またLC群とLC+HCC群の間においてもNK活性に有意差が認められた($p < 0.05$)。
- 2) LC群57例中50例についてNK活性の測定を経時的に40ヵ月間施行したが、NK活性は一部の症例を除き経過を通じて比較的一定した値を示した。初診時のNK活性の程度により、LC群をNK活性正常群($n=21$)とNK活性低下群($n=29$)に分けてNK活性の推移および肝癌発生との関連性について検討したところ、観察期間中12名に肝癌が発生し、そのうち10名がNK活性低下群に属していた。(副論文参照)。
- 3) NK細胞を認識するOKM1, Leu7さらにNK細胞の一部と反応するOKT8の各モノクローナル抗体陽性細胞の変化を、その他のリンパ亜群の変化と比較した。リンパ球総数はLC群さらにLC+HCC群と病態の進行につれて明らかな減少傾向を示した。OKT3, OKT4, OKIa1陽性細胞数はリンパ球総数の減少とほぼ平行する減少傾向を示したのに対し、NK細胞群での細胞数の変化はリンパ球総数の変化と平行しなかった。すなわちOKM1陽性細胞はLC群で他の亜群に比べ著しく減少し、Leu7陽性細胞の減少はLC群では軽度であったがLC+HCC群で著明に認められ、OKT8陽性細胞はLC+HCC群でリンパ球総数の変化に比べて減少する傾向がみられた。

〔結論〕

肝硬変患者では健常人に比べてNK活性の低下が認められ、とくにNK活性低値の肝硬変患者は肝癌発生の高危険群と考えられることから、肝癌の早期発見にはこれらの患者に注目して経過観察する必要がある。

一方、肝硬変患者におけるNK活性の低下は、高いNK活性を有し成熟したNK細胞と推定されているOKM1陽性細胞群の減少によるものであり、肝癌を合併した場合の低下は、Leu7陽性あるいはOKT

肝細胞癌の発症にいたる長い経過においては、多くのプロモーターが関与するといわれる。本申請者は肝疾患患者の免疫能の変化に注目し、発癌との関連を明らかにしようとした。とくに、患者の免疫監視機構のうち非特異的抗腫瘍活性を担うnatural killer (NK) 細胞活性に焦点をしばり、末梢血白血球のNK活性ならびにリンパ球亜群の変動と、肝硬変-肝細胞癌発症との関連について研究した。

1. 申請者が本研究で用いた材料および方法は、研究目的を解明する上でおおむね適正である。すなわち、被検者として健康人（対照群、38例）、非アルコール性肝硬変患者（LC群、57例）、肝硬変合併肝細胞癌患者（LC+HCC群、22例）の3群を用いているが、検索数、年齢構成、背景因子いずれも適正であると判断された。また、末梢血白血球におけるリンパ球亜群の膜抗原表現型とNK活性は、フローサイトメトリーと⁵¹Cr標識K-526細胞傷害試験によりそれぞれ測定しているが、精度と再現性において問題は無いと判断された。

- これらの所見は、肝癌の発生過程と免疫能、とくにNK活性低下の間に密接な関連性があることを肝疾患患者において実証するものであり、さらに肝癌の早期発見、治療、予後判定を行う上で示唆に富むものであることから、これらの結果に対し高い評価が与えられた。

1. 肝疾患時におけるNK細胞の分化障害の機構について、
2. 未成熟NK細胞の同定法について、
3. 肝硬変患者の肝癌への移行を予防する方法について、
4. NK活性を増強する方法について、
5. NK活性以外の免疫学的パラメーターの検索の必要性、
6. 肝疾患患者の血清に出現する免疫抑制因子の変動と、そのNK活性に与える影響について、

以上の審査の結果、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容をそなえているものと、全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	山下	昭						
	副査	教授	松下	寛	副査	教授	吉見	輝也		
	副査	助教授	金子	栄蔵	副査	助教授	小出	幸夫		