



## 肝動脈塞栓術が肝細胞癌患者のNK活性およびNK細胞表面マーカーに及ぼす影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 水嶋, 宣章 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/918">http://hdl.handle.net/10271/918</a>

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	医博第 65号	学位授与年月日	昭和63年 3月25日
氏名	水嶋宣章		
論文題目	肝動脈塞栓術が肝細胞癌患者のNK活性およびNK細胞表面マーカーに及ぼす影響		

## 論文の内容の要旨

Natural Killer (NK) 細胞は腫瘍発生の初期および転移、再発に対し抑制的に作用する免疫担当細胞であり、担癌患者では正常人に比べてNK活性は低下している事が知られているが、その原因として癌によって産生される免疫抑制物質の関与も考えられている。動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization : TAE) は腫瘍を虚血性壊死に陥らせる事を目的とする治療法で近年急速に普及しつつあるが、腎細胞癌に対するTAE直後には一過性のNK活性の上昇を認めたとの報告もあり、腫瘍壊死との関連が示唆されている。そこで肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) に対するTAEが、NK活性およびNK細胞表面マーカーに及ぼす影響を与えるかについて検討を加えた。

## 〔対象および方法〕

肝硬変症を合併した肝細胞癌36例を対象とした。アドリアマイシン加里ピオドールとゼルフォームを用いてTAEを施行したTAE群24例とアドリアマイシン加里ピオドールのみを投与したLp群12例に分けた。TAE群はさらに、片側肝動脈塞栓例と両側肝動脈塞栓例に分けて検討した。尚、アルファフェトプロテイン (AFP) 陽性HCCに関しては、TAE後1週のAFP値が術前の50%以下となったものをTAE有効例とした。

NK活性およびNK細胞表面マーカーの測定は、TAE施行前およびTAE施行1週、2週、4週後に行った。NK活性の測定は<sup>51</sup>Cr-release assayにより、エフェクター細胞として比重遠心法で分離した単核球を用いTarget細胞としてはK-562細胞を使用し、E/T比25:1の条件で4時間培養後上清中の<sup>51</sup>Crを測定し% cytotoxicityを算出した。NK細胞表面マーカーの測定は、モノクローナル抗体としてLeu 7, OKM1, Leu11aを用い細胞解析は全血法でflow cytometry (スペクトラムⅢ) にて実施し結果は全リンパ球数に対するモノクローナル抗体陽性細胞数の比率 (%) で示した。またLeu 7とLeu11のdouble stainingにてNK細胞のtwo color解析も行った。

## 〔成績〕

- 1) Lp群ではNK活性に有意な変化は認められなかった。TAE群では、TAE施行1週後にNK活性は有意に低下し2週でやや回復し、4週後にはほぼ術前値に復した。TAE群の中でも塞栓の程度のより高度な両側肝動脈塞栓例の方が、片側肝動脈塞栓例よりも1週後のNK活性は有意に低下していた。
- 2) NK活性低下率と腫瘍壊死の範囲の間に関連は認められなかった。
- 3) TAE前後においてストレス状態の指標としての血中コルチゾール値に有意差は認められなかった。
- 4) 有効肝血流量の指標としてのICG (K) は、Lp群では術前後において著変を認めなかったが、TAE群では術後ICG (K) は低下しており両側肝動脈塞栓例は片側肝動脈塞栓例よりも低下が著明であった。
- 5) TAE群においてNK活性が著減する1週後には、NK細胞を認識するLeu 7, OKM1, Leu11a 陽性細胞数はそれぞれ有意に減少していた。
- 6) TAE直後に減少するNK細胞は、Leu 7<sup>+</sup> Leu 11<sup>-</sup> およびLeu 7<sup>+</sup> Leu 11<sup>+</sup> の分画が著明であった。

## 〔結論〕

- 1) TAE後には一過性のNK活性低下がみられ、NK細胞表面マーカー陽性細胞数の減少を伴っていた。
- 2) TAE後には有効肝血流量を反映するICG (K) は低下し、NK活性低下と相関していた。
- 3) NK活性低下と腫瘍壊死あるいは血中コルチゾール値との間には、関連は認められなかった。
- 4) TAE後のNK活性低下は、肝の虚血を反映している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

Natural Killer (NK) 細胞は腫瘍発生の初期および転移、再発に対し抑制的に作用する非特異的免疫担当細胞として研究が行われてきた。本申請者のグループでは肝疾患患者の末梢血NK細胞数及び活性の変化について興味ある研究成果を発表してきた。そこで本申請者は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma : HCC) 患者に対し動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization : TAE) を施行し、腫瘍を虚血性壊死に陥らせた場合に末梢血中のNK細胞の活性及び表面マーカーに及ぼす影響を与えるかについて検討を加えたところ次のような興味ある結果を得た。

1. アドリアマイシン加里ビオドールとゼルフォラムを用いてTAEを施行した24例 (TAE群) ではTAE施行1週後にNK活性は有意に低下し、2週でやや回復し、4週後にはほぼ術前値に復した。TAE群の中で、塞栓の程度より高度な両側肝動脈塞栓11例の方が、片側肝動脈塞栓13例よりも1週後のNK活性は有意に低下していた。アドリアマイシン加里ビオドールのみを投与した12例 (Lp群) ではNK活性に有意な変化は認められなかった。
  2. NK活性低下率と腫瘍壊死の範囲の間に関連は認められなかった。
  3. TAE群においてNK活性が著減する1週後には、Leu7, OKM1, Leu11a陽性NK細胞数はそれぞれ有意に減少していた。それらのNK細胞をtwo color法で解析すると、Leu7<sup>+</sup>Leu11<sup>-</sup>およびLeu7<sup>+</sup>Leu11<sup>+</sup>のマーカーをもった分画が主体をなしていた。
  4. TAE前後においてストレス状態の指標としての血中コルチゾール値に有意差は認められなかった。しかし有効肝血流量の指標としてのICG (K) を測定すると、TAE群で術後低下しており、両側肝動脈塞栓例は片側肝動脈塞栓例よりも低下が著明であった。Lp群では術前後において著変を認めなかった。
- 総括するとTAE後には一過性のNK活性低下がみられ、NK細胞表面マーカー陽性細胞数の減少を伴っていた。この低下は肝の有効肝血流量と相関しており、虚血を反映している可能性が示唆されたが、肝腫瘍壊死および血中コルチゾール値との関連は認められなかった。これらの成果は今後NK細胞と肝との関係を研究する手がかりを得たものとして評価され、今後の発展が期待された。

本論文内容に対し審査の過程において以下の質疑がおこなわれた。

1. NK細胞の未熟型と成熟型はどのようにして区別しているか。又成熟型の寿命はどの位か。
2. NK活性の低下というが、細胞1個当りの活性か、それとも血中を流れるNK細胞数の低下か。
3. TAE実施後、NK活性が低下し、その後回復する現象をどのように理解したらよいか。肝機能との関連はあるか。
4. この現象は肝に特異的か。
5. 肝の虚血を行った時、NK細胞の成熟、分布、貯蔵、動員はどのようにになっているのか。
6. どうして癌が出来るとNK活性は低下するのか。
7. 劇症肝炎又は肝炎の場合はNK活性、末梢NK細胞数はどのように変化するか。
8. 腎がんの場合にTAEを施行すると末梢のNK活性は上昇するというがどうか。
9. TAEの治療効果とNK細胞との関係はどうなっているのか。

これらの諸質問に対し、申請者はおおむね適切な回答を行った。

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ものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	吉田 孝人	副査	教授	吉見 輝也
	副査	教授	山下 昭	副査	講師	中村 達
	副査	助教授	吉澤 浩司	副査		