

氏 名（本籍）	お 岡 か 山 あ 昭 ひ 彦
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 2775 号
学位授与年月日	平成 7 年 3 月 8 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 57 年 3 月 23 日 東海大学医学部医学科卒業
学位論文題目	食道癌患者における Fc γ レセプターを介した末梢血単球機能の解析 —ケミルミネッセンス法を中心にして—

（主 査）

論文審査委員	教授 森 昌 造 教授 松 野 正 紀
	教授 菅 村 和 夫

論文内容要旨

研究目的

食道癌術後の集学的治療の一環として照射，化学療法と併せて3種のサイトカインの全身投与を試みた。すなわち術後放射線，もしくは化学療法の開始にあわせて rTNF を 30 日間，終了後 rIFN α 及び rIL-2 を同時に，さらに 30 日間投与するプロトコールである。NK 活性の増強傾向などを認めたが，5 年生存率では従来の補助療法と同等の成績であった。しかしながら短期予後では改善が認められ，一定期間の後再びサイトカイン療法を施行することの意義を示唆するものと考えられた。このような経験から患者免疫能のより基礎的事象を分析する必要性を認めた。そこで患者末梢血単球表面に発現する Fc γ レセプターに着目し，この機能の解析から健常者との違いを検討した。

研究方法

ヒト単球の表面に存在するレセプター (Fc γ R) については現在 3 種類が確認されている。すなわち FcR I (CD64)，FcR II (CD32) が存在し，マクロファージへの分化に伴って FcR III (CD16) が表出する。この FcR に対して，マウスのあるサブクラス IgG は特異的に結合することも知られている。

mouse (m) IgG2a は human (h) FcR I に mIgG2b は hFcR II に特異的である。このことを利用して単球/マクロファージを標的としモノクローナル IgG 感作 SRBC を試薬として用いることで，FcR のクラス別の単球/マクロファージ機能が測定可能である。さらにこの結合刺激に際して発生する活性酸素をルミノール依存性化学発光法 (Chemiluminescence, CL) で測定，解析することが出来る。このような事実を踏まえ実験を行った。

対象を健常者 44 名，食道癌症例 31 名の計 75 名とした。症例は全例術前であった。

健常者，患者からそれぞれ 10ml のヘパリン採血を行い，重層分離法により単球を得，最終的に CL チューブ当たり 1×10^5 cells の付着細胞に調整する。

モノクローナル IgG 感作 SRBC の作成は Hy 及び Gork の供与を受け IgG-coated-TNP-SRBC として調整した。

測定機は Biolumat LB9505C を使用し，CL の強さはピーク CL 値，cpm/ 10^5 cells として測定した。

研究結果

IgG2b-SRBC 刺激による FcR II を介した活性化を見ると、食道癌症例では健常者に較べ明らかに CL 値の高い症例が認められた。臨床的な関連を求めて表在癌と進行癌に分けて検討すると高値例は進行癌に有意に多いことが判明した。

IgG2a-SRBC 刺激における CL 値の比較では健常者、食道癌患者間に明らかな差は認めなかった。単球/マクロファージの活性が IFN などのサイトカインによって促されることは良く知られているが、FcR I を介した活性化がやはり IFN で増強されることはこの実験系でも確認された。但し増強率に注目すると患者群でむしろ健常者群よりも低い傾向が伺われた。

結論

癌の進行、転移などに関して患者末梢血の単球機能解析から関連を求め、その意義を探るには今後の課題が非常に多い。FcR II を介した活性化の検討から食道癌患者、特に進行例では健常者に較べて CL 値の有意に高いことを示した。FcR は、例えば腫瘍細胞に対する ADCC に際して特異的な cytotoxic-cell-receptor としての役割を担っているとの報告もあり、またある種接着分子の存在下での変化等に関する研究が進められており、癌の転移などとの関わりへの展開も期待される。

FcR I を介した活性化は炎症性疾患でのマーカーとしての有用性が報告されている。従って担癌状態との関わりと言うよりはむしろサイトカインなどの投与による免疫能の変化を捉えるマーカーのひとつとして考えるのが妥当であると思われた。今回食道癌症例では IFN による活性増強が健常者よりやや弱いことを示した。患者群で免疫能が低下している可能性も考えられるが、逆に健常者と同等の増強率を有している症例については免疫療法の奏功も期待できるのではないかと思われた。このように患者個人の免疫能を解析することで、免疫療法の選択、サイトカインの適否、投与タイミング、及び症例の経過観察などの点で有意な情報を与えてくれるのではないかと考えられる。

審査結果の要旨

食道癌の術後補助療法として免疫療法も近年注目される分野のひとつである。著者の教室でも術後補助療法の一環としてサイトカインを全身投与するプロトコールを試みており、短期予後の点では術後成績の改善を認めている。一方、末梢血単球表面に発現するFc γ レセプター(Fc γ R)の機能は腫瘍免疫とも関わりがあるとの報告が散見され、食道癌患者の免疫動態をさらに検討すべく、健常者との比較を行ったのが本研究である。Fc γ RのうちFcR I及びFcR IIについて検討を行っている。各々に特異的に結合するIgG2a, IgG2b マウスモノクローナル抗体をヒツジ赤血球(SRBC)に感作したIgG-SRBCを試薬として用いることでFcRのクラス別単球機能の測定を可能にした。さらにこの結合刺激に際して発生する活性酸素をルミノール依存性化学発光法(Chemiluminescence, CL)で測定、解析している。対象は術前食道癌患者31例、及び健常者44例の計75例である。

IgG2b-SRBC刺激によるFcR IIを介した活性化を見ると、食道癌症例では健常者に較べて明らかにCL値の高い症例が認められる。表在癌と進行癌を比較するとCL値の高い例に進行癌が有意に多いことが判明した。

IgG2a-SRBC刺激における検討では、患者及び健常者間に明らかな差は認めず、むしろ炎症との関連を示唆する結果を得た。一方、単球/マクロファージの活性はIFNなどのサイトカインによって促されることが知られているが、この実験系でも、FcR Iを介した活性が、やはりIFNで増強されることが確認されている。但し増強率に注目すると患者群でむしろ健常者群よりも低い傾向が示唆されている。

癌の進行、転移などについての検討を行うとき、患者の末梢血単球機能の解析から関連を求め、その意義を探るには今後多角的な実験系を組まねばならないが、免疫反応の初期の段階で反応する単球機能についての検討は少ない。特に食道癌患者での報告は皆無に等しく注目に値する。特にFcR II CL値の解析から、その増減は腫瘍マーカーとしての活性も期待され、FcR II機能の多方面からの検討の集積によってはさらに興味ある研究の進展が期待される。他方、FcR Iを介した単球の活性化は手術侵襲、炎症などの生体反応の指標としての有用性も期待されよう。本研究では担癌状態との関連はもとよりサイトカイン投与による個人の免疫能の変化を捉える指標としての側面を強く示唆する結果となっていることも十分考慮せねばならない。

近年注目されてる生体内微小発光と免疫学的手法を組み合わせた、免疫化学発光法は今後も新しい展開が期待される分野である事は本研究の成果が如実にこれを示してる。以上の点より本研究は学位に値するものと思われる。