

# 脳腫瘍患者の細胞性免疫能に関する研究

—末梢血リンパ球 T $\gamma$  細胞の動態を中心とした検索—

岡山大学脳神経外科学教室（指導：西本詮教授）

藤 原 敬

（昭和62年6月30日受稿）

**Key words :** Brain tumor, Glioblastoma, T $\gamma$  cells  
Delayed hypersensitivity reaction,  
Cell mediated immunity

## はじめに

一般に、担癌生体では細胞性免疫能が低下しており、免疫能の低下の程度が癌の進展、患者の予後などと関係していることはよく知られている。したがって、癌患者の免疫能を正確に把握することは、治療効果、予後を知る上でもきわめて重要なことであり、以前から細胞性免疫能を評価するパラメーターとして種々の検査が試みられてきた。とくに、近年リンパ球の表面抗原に関する研究により、T細胞がさらにヘルパー、キラー、サプレッサーなどのサブセットに分けられることが知られて以来、これらT細胞サブセットの変動を直接調べることで癌患者の細胞性免疫能の変化を推測する上で有用なことから考えられるようになった。

T $\gamma$ 細胞はImmunoglobulin-G (IgG)のFc部分に対するリセプターを保有するT細胞のサブセットであり、1977年MorettaらはB細胞の免疫グロブリン産生系に対してサプレッサーとしての機能を持つことを報告した<sup>1)</sup>。その後の研究によりFcリセプターの種類とT細胞のサブセットとはなんら関連のないことが判明したが<sup>2)3)</sup>、癌患者においてT $\gamma$ 細胞が増加すること、T $\gamma$ 細胞の変動が、癌の進展、治療とある程度相関することなどが報告されてい

る<sup>4)5)6)</sup>。

近年、脳腫瘍患者の細胞性免疫能の研究が行なわれるようになり、悪性脳腫瘍患者で免疫能の低下が指摘されている。従来、脳腫瘍患者の細胞性免疫能のパラメーターとしてリンパ球芽球化反応<sup>7)8)</sup>、遅延型皮内反応<sup>9)10)</sup>などが広く行なわれており、また最近では、T細胞のサブセットの変動を直接調べた報告も見られる<sup>11)12)</sup>。しかしいまだ病態や治療などと密接に関連した的確なパラメーターは確立されていないのが現状である。そこで、本研究では脳腫瘍患者について、末梢血リンパ球のT $\gamma$ 細胞の変化、およびPurified protein derivative (PPD)、SU-Polysaccharides (SU-PS)による遅延型皮内反応を指標として、細胞性免疫能を検索し、腫瘍の組織学的悪性度、発生部位、および手術による腫瘍摘出などとの関連につき検討した。

## 対象および方法

対象は1980年6月より、1982年3月までに岡山大学脳神経外科に入院し手術を行なった成人脳腫瘍患者74例（男性40例、女性34例）であり、そのうちわけは神経膠芽腫19例、星細胞腫7例、髄膜腫26例、神経鞘腫9例、下垂体腺腫13例である。年齢は18才より62才（平均45才）であり、

65才以上の高齢者は除外した。T細胞、T $\gamma$ 細胞の対照者群として22才より36才までの健康人24例につき同様の検査を行なった。腫瘍患者についての検査は原則として術前および術後1か月後の計2回行なった。術前の検査はステロイド剤投与前に行ない、事情により検査前にステロイド剤を使用せざるを得なかった患者は除外した。

#### 1. 遅延型皮内反応

PPD (精製ツベルクリン, 0.05  $\mu$ g/0.1ml, 日本BCG協会) およびSU-PS (溶連菌SU株の細胞壁より抽出した Polysaccharide 20  $\mu$ g/0.1ml, 中外製薬) を前腕屈側に0.1ml皮内注射し, 24時間後に判定した。すなわち紅斑の長径と短径の平均値を求め, 5 mm 以下を陰性とした。同時に対照として生理食塩水0.1mlを皮内注射し, 生理食塩水により紅斑の出現した症例は除外した。

#### 2. T細胞, T $\gamma$ 細胞

##### 1) 末梢血リンパ球の分離

脳腫瘍患者および健康人より朝食前空腹時にヘパリン加血を5 ml 採取し, リン酸緩衝液 (PBS) にて2-3倍に希釈した。つづいてFicol-conray液 (9% Ficol (Pharmacia) 24容+33.4% conray (第一製薬) 10容, 比重1.077) 5 ml 上に静かに重層し, 1800rpm, 30分間遠沈 (クボタ KS-5000 P) したのち, 血清とFicol-conray液間に分離されたリンパ球+単球層をピペットにて採取した。採取したリンパ球+単球はPBSにて2回洗浄し, PBSに再浮遊してただちに検査に使用した。

##### 2) 1%ヒツジ赤血球の調製

ヒツジ赤血球 (日本バイオテスト社) をPBSで3回洗浄した後, 牛胎児血清 (Gibco) にて1%浮遊液とし, 1 ml 1づつ分注して4°Cに保存した。調製赤血球液は2週間以内に使用した。

##### 3) 抗ニワトリ赤血球 IgG の作成

ニワトリよりヘパリン加血を採取し, PBSにて10%の浮遊濃度に調製した。これを Freund's complete adjuvant と等量ずつ, 均一な乳濁液となるまで混合して抗原液とし, 毎週1回計5回, 抗原液1 mlを成熟家兔 (2 kg)

背部の皮内に接種した。最終接種より10週間後に10%ニワトリ赤血球浮遊液1 mlを静脈内投与し, その1週間後に抗体価の上昇を確かめたのち, 全血採血を行ない抗血清を得た。抗血清は硫酸アンモニウム塩析法によりIgGの粗分画を分離した後 Sephadex-G25 (Pharmacia) カラムクロマトグラフィーにて精製IgGを得た。抗ニワトリIgGを倍数希釈し, 同量の1%ニワトリ赤血球浮遊液を加えて血球凝集価を測定し, 血球凝集の起こる最低濃度の2倍に希釈し, 分注して-70°Cに保存した。

##### 4) IgG感作ニワトリ赤血球の作製

ニワトリよりヘパリン加血2 mlを採取し, PBSで3回洗浄した後1%浮遊液とした。同量の抗ニワトリ赤血球IgG液を加え, 37°Cの

#### Tr細胞測定法の概略

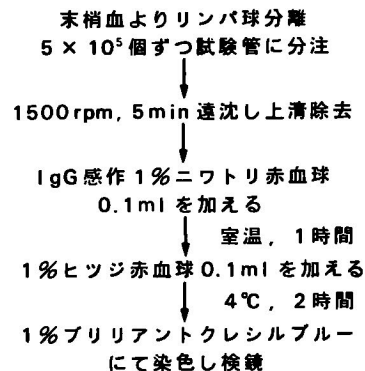


図1

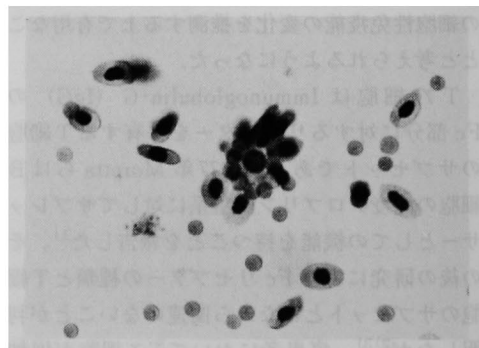


図2 ダブルロゼットを形成したT $\gamma$ 細胞 (有核細胞はIgG感作ニワトリ赤血球, 無核細胞はヒツジ赤血球)

水槽にて1時間 incubate し血球を感作した。IgG 感作赤血球は1mlずつ分注して4℃に保存し、1週間以内に使用した。

5) T細胞, T $\gamma$ 細胞の算定

分離したリンパ球を3本の試験管(13×90mm)にそれぞれ50万個ずつ分注し、1500rpm, 5分間遠沈後上清を除いた。このうち1本には1%ヒツジ赤血球浮遊液0.1mlを加え、試験管ミキサーにて十分に攪拌し、800rpm, 5分間遠沈後、4℃にて2時間清置したのち検鏡(ニコンAFM-D)した。ヒツジ赤血球5個以上とロゼットを形成する細胞をT細胞として算定した。他の二本の試験管には、1% IgG 感作ニワトリ赤血球浮遊液0.1mlを加えて十分に攪拌し、室温にて1時間静置した。1500rpm, 5分間遠沈後上清をのぞき、さらに1%ヒツジ赤血球浮遊液0.1mlを加え、800rpm, 5分間遠沈後4℃にて2時間静置し検鏡した。ヒツジ赤血球5個以上、ニワトリ赤血球3個以上とダブルロゼットを形成するものをT $\gamma$ 細胞として算定した<sup>13)</sup>(図1)。T $\gamma$ 細胞の算定には2本試験管につきおのおの300以上のT細胞を数え、その平均値をとった。染色は、ブリリアントクレシルブルー(Sigma)を99.5%アルコールにて1%溶液としたものを使用し、光顕下400倍にて観察した(図2)。

結 果

1. PPD, SU-PS による遅延型皮内反応

術前の PPD 皮内反応による皮疹径の平均値は、神経膠芽腫患者(15例) 5.9±4.8mm, 星細胞腫患者(7例) 13.9±7.6mm, 髄膜腫患者(19例) 8.0±5.5mm, 神経鞘腫患者(9例) 12.1±3.2mm, 下垂体腺腫患者(13例) 13.2±5.6mmであった(図3)。星細胞腫, 髄膜腫, 神経鞘腫, 下垂体腺腫は良性腫瘍と考えられるが、これらと比較し、神経膠芽腫患者で反応性の低下が認められた。PPD 皮内反応の陰性率は、神経膠芽腫患者53%, 星細胞腫患者29%, 髄膜腫患者37%, 神経鞘腫患者0%, 下垂体腺腫患者8%であり、神経膠芽腫患者で陰性率が高かった。

SU-PS 皮内反応による皮疹径の平均値は、

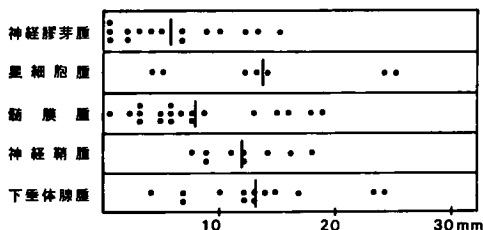


図3 PPDによる遅延型皮内反応

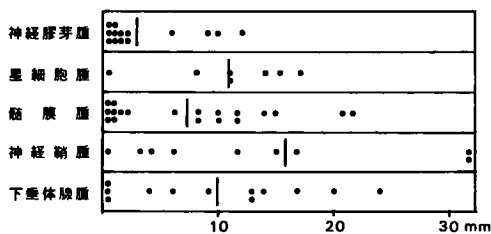


図4 SU-PSによる遅延型反応

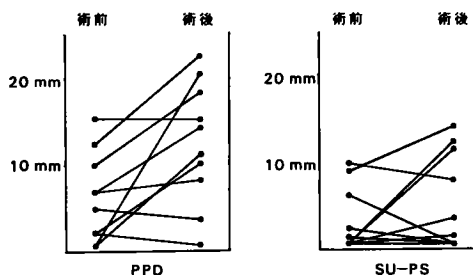


図5 神経膠芽腫患者における遅延型皮内反応の術前術後の変化

神経膠芽腫患者(14例) 3.0±4.2mm, 星細胞腫患者(7例) 10.9±5.2mm, 髄膜腫患者(19例) 7.4±7.1mm, 神経鞘腫患者(9例) 15.9±15.8mm, 下垂体腺腫患者(12例) 10.0±7.8mmであった(図4)。良性腫瘍患者に比較し、神経膠芽腫患者で反応性の低下が認められた。SU-PS 皮内反応の陰性率は、神経膠芽腫患者71%, 星細胞腫患者14%, 髄膜腫患者42%, 神経鞘腫患者33%, 下垂体腺腫患者33%であり、神経膠芽腫で陰性率が高かった。

神経膠芽腫患者で術前術後とも皮内反応を施行した症例は10例であった。PPD 皮内反応に

については10例中8例で術後に反応性の上昇を認めた。術前の皮疹径の平均値が $6.0 \pm 4.9$ mm, 陰性率50%であるのに対し, 術後の皮疹径の平均値は $12.2 \pm 6.5$ mm, 陰性率は20%であった ( $P < 0.02$ )。SU-PS 皮内反応では術後に反応性の上昇を認めた症例は10例中5例であった。術前の皮疹径の平均値 $2.8 \pm 3.8$ mm, 陰性率70%であるのに対し, 術後の皮疹径の平均値は $4.9 \pm 5.4$ mm, 陰性率60%であり, PPD 皮内反応にくらべ反応性の回復は軽度であった (図5)。

良性腫瘍患者で術前術後とも皮内反応を行なった症例は18例であり, 術前の皮疹径の平均値は PPD  $9.2 \pm 5.1$ mm, SU-PS  $9.4 \pm 7.1$ mm, 陰性率は PPD 33%, SU-PS 39%であるのに対し, 術後の皮疹径の平均値は PPD  $13.2 \pm 7.2$ mm, SU-PS  $9.9 \pm 7.6$ mm, 陰性率は PPD 17%, SU-PS 28%であり, 有意の反応性の変化は認められなかった (図6)。

2. T細胞, T $\gamma$ 細胞

術前の末梢血リンパ球中のT細胞の百分率は, 神経膠芽腫患者 (19例)  $70.9 \pm 7.8\%$ , 髄膜腫患者 (25例)  $73.3 \pm 9.0\%$ , 神経鞘腫患者 (6例)  $67.2 \pm 8.2\%$ , 下垂体腺腫患者 (8例)  $76.8 \pm 5.4\%$ であった。健康人のT細胞百分率は $73.8 \pm 8.1\%$ であり, 脳腫瘍患者と健康人の間に有意の差を認めなかった (図7)。神経膠芽腫患者で術前術後とも検査を行なった症例は10例であり, 術後のT細胞百分率は $69.1 \pm 8.9\%$ で, 術前と有意差が認められなかった。良性腫瘍患者で術前術後とも検査を行なった症例は14例であり, これらの術前のT細胞百分率が $73.0 \pm 8.9\%$ であるに対し術後は $67.6 \pm 11.9\%$ で術前と有意差を認めなかった。術前のT細胞中のT $\gamma$ 細胞百分率は, 神経膠芽腫患者 (19例)  $11.1 \pm 5.6\%$ , 髄膜腫患者 (26例)  $7.8 \pm 4.8\%$ , 神経鞘腫患者 (6例)  $14.0 \pm 5.4\%$ , 下垂体腺腫患者 (8例)  $7.3 \pm 5.9\%$ であった。健康人のT $\gamma$ 細胞百分率は $5.9 \pm 1.8\%$ であった。神経膠芽腫患者では, 健康人にくらべ有意にT $\gamma$ 細胞の増加が認められた ( $P < 0.001$ )。髄膜腫患者, 下垂体腺腫患者では健康人との間に有意差が認められなかった。神経膠芽腫患者, 髄膜腫患者をくらべると, 神経膠芽腫患者で有意にT $\gamma$ 細胞

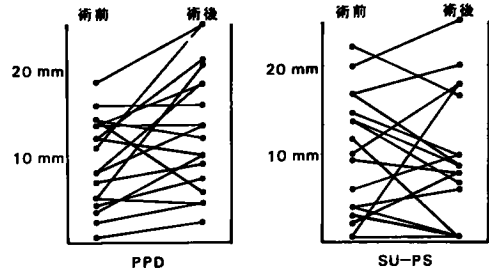


図6 良性脳腫瘍患者における遅延型皮内反応の術前術後の変化

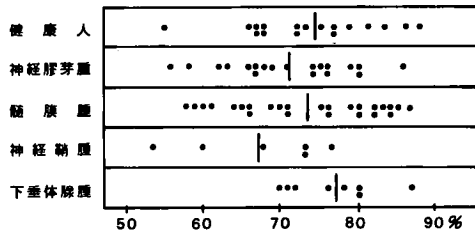


図7 末梢血リンパ血球中のT細胞の百分率

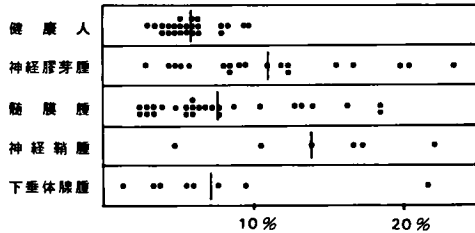


図8 末梢血T細胞中のT $\gamma$ 細胞の百分率

百分率が高値であった ( $P < 0.05$ )。神経鞘腫患者では, 健康人, 他の良性腫瘍患者にくらべて有意にT $\gamma$ 細胞百分率が高値であった ( $P < 0.001$ ) (図8)。

神経膠芽腫患者で術前術後ともT $\gamma$ 細胞の測定を行なった症例は10例であり, そのうち9例で術後にT $\gamma$ 細胞の減少を認めた。この10例の術前のT $\gamma$ 細胞百分率が $10.4 \pm 3.9\%$ であるのに対し, 術後のT $\gamma$ 細胞百分率は $5.6 \pm 2.1\%$ であった ( $P < 0.01$ )。良性腫瘍患者で術前術後とも検査を行なった症例は15例であり, この15例の術前のT $\gamma$ 細胞百分率は $8.6 \pm 6.0\%$ であるのに対し, 術後のT $\gamma$ 細胞百分率は $7.1 \pm$

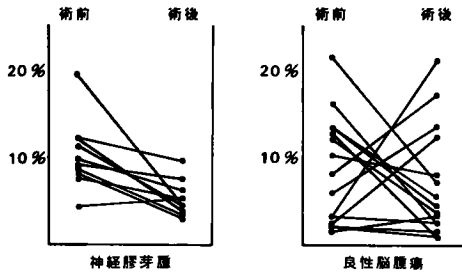


図9 神経膠芽腫および良性脳腫瘍患者におけるT $\gamma$ 細胞百分率の術前術後の変化

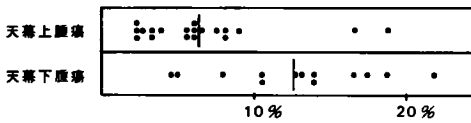


図10 末梢血T細胞中のT $\gamma$ 細胞の百分率

5.8%で有意の変化は認められなかった(図9).

髄膜腫と神経鞘腫について、これらを発生部位によって天幕上腫瘍と、天幕下腫瘍にわけ、T $\gamma$ 細胞百分率を比較すると、天幕上腫瘍では $6.5 \pm 4.3\%$ 、天幕下腫瘍では $12.6 \pm 4.9\%$ であり、天幕下腫瘍においてT $\gamma$ 細胞の有意な増加を認めた ( $P < 0.001$ ) (図10).

考 案

神経膠腫は全原発性脳腫瘍の約40%を占め、そのうち神経膠芽腫を代表とする悪性神経膠腫は約45%と考えられている<sup>14)</sup>。その5年生存率は現在でも10%程度であり<sup>14)</sup>、身体他の部位の悪性腫瘍とくらべてもきわめて成績が悪く現在の脳神経外科領域におけるもっとも大きな問題の一つといえる。現在、悪性神経膠腫の非手術的治療としては、放射線療法、化学療法、免疫療法が一般的に行なわれている。放射線療法の有効性は広く認められてはいるが正常組織の遅発性放射線壊死など重篤な副作用が問題となる。化学療法についても骨髄機能の抑制などその全身性副作用のため、腫瘍細胞に対する殺細胞効果を得るのに十分な量の投与はかならずしも容易でない。しかも腫瘍細胞拒絶機構として重要な生体本来の免疫機能を低下させる可能

性があるといわれている。これらに対し免疫療法は、腫瘍を識別排除する生体に本来そなわった免疫機能を賦活する療法であり、寛解維持療法としてもっとも理にかなった治療法といえる。

従来脳組織はリンパ組織を欠くこと、実験動物で異種腫瘍が脳内に生着すること、また血液脳関門の存在により免疫細胞、免疫グロブリンが到達しにくいことなどにより長い間 Immunologically privilege site として免疫監視機構のおよびにくい場所と考えられてきた<sup>15)16)</sup>。このため、脳腫瘍患者の免疫機能を調べた報告は少なかった。しかし1965年 Scheinberg ら<sup>17)</sup>が Methylcholantrene 誘発腫瘍を使い、腫瘍の移植により動物を感作することで次回の脳への移植が拒絶されることを示して以来、脳にも生体の他の部位にくらべて弱いながらもやはりある程度免疫機構が働いていると考えられるようになった。その後脳腫瘍患者に対する免疫機能の検索や免疫療法の試みが積極的に行なわれ始めた。

悪性脳腫瘍患者に対する免疫療法に関しては現在までに様々な試みがなされてきた。その大部分は BCG, Levamizol, OK-432などを用いた非特異的免疫療法であったが、現在のところ がん患者の免疫機能を回復させ著明な臨床効果を得るまでにはいたっていない<sup>18)19)20)21)</sup>。しかしながら近年の Biotechnology の進歩により、インターフェロン<sup>22)</sup>、IL-2<sup>23)</sup>などが次々と臨床に応用されつつあり、また腫瘍特異抗原を認識する液性抗体、腫瘍特異的キラー細胞などを用いた特異免疫療法なども臨床応用に向けて検討されており<sup>24)25)</sup>、悪性脳腫瘍に対する非手術的療法の中で免疫療法が占める地位はますます重要なものとなってくると思われる。

一方これらの免疫療法を実施するにあたり正確に免疫機能を評価することは予後を知る上でも、また客観的な治療効果の判定のためにもきわめて重要なことである。従来脳腫瘍患者の免疫機能の検査としては in vivo では PPD, DNCB, PHA, SK-SD などによる遅延型皮内反応<sup>10)26)27)</sup>、また in vitro では末梢血リンパ球数の測定、PHA, PWM, ConA, などによ

るリンパ球芽球化反応<sup>7)8)28)</sup>, T細胞, B細胞百分率の測定<sup>29)</sup>, 血清免疫グロブリン<sup>8)</sup>, 血清補体価の測定<sup>30)</sup>などが行なわれてきた。また近年リンパ球の表面抗原に関する研究により, T細胞がさらにヘルパー, キラー, サプレッサーなどのサブセットに分けられ, 免疫機能はこれらのサブセットのバランスにより調節されていると考えられるようになった。それらのマーカーとして免疫グロブリンのFc部分に対するリセプター<sup>1)</sup>, リンパ球特異抗原に対するモノクローナル抗体であるOKT<sup>31)32)</sup>, Leu抗体<sup>33)34)</sup>などを使用し, T細胞のサブセットの変動を直接調べた報告も見られる<sup>11)12)</sup>。しかしまだ病態や治療などと密接に関連した的確なパラメーターは確立されていないのが現状である。

そこで本研究では脳腫瘍患者を対象として, PPD, SU-PSによる遅延型皮内反応および末梢血リンパ球中のT $\gamma$ 細胞の割合を指標として細胞性免疫能を調べ, 1) T $\gamma$ 細胞が脳腫瘍患者においていかなるレベルにあるか, 2)それが治療によってどのように変化するか, 3)遅延型皮内反応とT $\gamma$ 細胞との間にどのような関連があるかについて検討した。またあわせて腫瘍の発生部位による免疫機能の変化についても調べ, 中枢神経系の免疫機能におよぼす影響についても検討した。

T細胞上の免疫グロブリンFcリセプターはMouse, Guinea pigにおける報告が最初であり<sup>35)36)37)</sup>, Stout, Herzenbergら<sup>38)39)40)41)</sup>はその機能を研究し, Ly抗原との関連などにつき詳細な報告をした。ヒトTリンパ球についてもIgGおよびIgMに対するFcリセプターがTリンパ球上に存在することが1975年ころより諸家により報告され始め<sup>42)43)</sup>, MorettaらはIgG, IgMに対するFcリセプターを保有するT細胞を各々T $\gamma$ 細胞, T $\mu$ 細胞と命名した<sup>44)</sup>。T $\gamma$ 細胞とT $\mu$ 細胞が, 異った免疫調節機能を有すること<sup>1)</sup>, PHA, ConAなどの非特異的mitogenに対する反応性が異なることなどから<sup>44)45)</sup>, これらが異なったT細胞のサブセット上に表現されること, またこれによってT細胞のサブセットを識別分離できるという考えが

導き出された。MorettaらはT $\mu$ 細胞はPoke Weed Mitogen (PWM)によるB細胞の免疫グロブリン産生, プラズマ細胞の分化に対してヘルパーとして働き, 一方T $\gamma$ 細胞はIgG免疫複合体との結合後にサプレッサーとして働くことを報告し, FcリセプターはマウスにおけるLy抗原と同様に, T細胞のサブセットを分けるマーカーとして使用できると考えた<sup>1)46)47)</sup>。つまりT $\mu$ 細胞はLy1 (+)ヘルパー/インデューサー細胞にあたり, T $\gamma$ 細胞はLy2 (+) 3 (+) サプレッサー/キラー細胞にあたると思ったわけである。しかしその後の研究でFcリセプターは免疫グロブリンとの結合によりpatch形成, cap形成したのち細胞内に取り込まれること<sup>48)49)</sup>, ある条件下では同一のリンパ球の表面に異なるタイプの免疫グロブリンFcリセプターが同時に表現されること, T $\mu$ 細胞がT $\gamma$ 細胞に, T $\gamma$ 細胞がT $\mu$ 細胞に移行することなどが知られ<sup>48)50)</sup>, Fcリセプターは環境の変化に対応して変化するものであり, 遺伝的に規定されたT細胞分化抗原とは本質的に異なるものと考えられるようになった。近年開発されたリンパ球表面抗原に対するモノクローナル抗体であるOKTシリーズ<sup>31)32)</sup>, Leuシリーズ<sup>33)34)</sup>による解析によりT細胞サブセットの解析は飛躍的に進歩し, これらとT $\mu$ 細胞, T $\gamma$ 細胞との関連も研究された。OKT 1, OKT 3, Leu 1抗原はほとんどすべての末梢血T細胞に存在し, OKT 4, Leu 3はヘルパー/インデューサーに, OKT 5, OKT 8, Leu 2はサプレッサー/キラーに存在するといわれているが<sup>3)51)52)</sup>, これらとFcリセプターとの関連を見た場合, T $\gamma$ 細胞中にOKT 8と反応する細胞の割合が高いという報告はあるものの<sup>53)</sup>, 多くの研究はT $\gamma$ 細胞, T $\mu$ 細胞, T細胞におけるOKT, Leu抗原の分布に差のないことを報告した。これによって, T $\gamma$ 細胞は機能的にheterogeneousな集団でありT細胞のサブセットとFcリセプターとの間にはなんら対応関係がないことが明確に示された<sup>2)</sup>。

T $\gamma$ 細胞の起源について, ReinherzらはT $\gamma$ 細胞の多くの部分が単球, 顆粒球に特異的とさ

れているモノクローナル抗体である OKM 1 と反応すること、T細胞の特異抗原と考えられている OKT 3 とごく一部の細胞しか反応しないことから、T $\gamma$ 細胞がT細胞由来であることに疑問を持ち、むしろ単球由来の細胞であろうと提唱した<sup>2)54)</sup>。しかしその後、他のT細胞特異抗原との関連、また isoenzyme pattern、形態学による検索などにより現在ではT $\gamma$ 細胞はやはりTリンパ球であろうと考えられている<sup>53)55)56)</sup>。

T細胞Fcリセプターの機能についても基礎研究が積み重ねられた。PichlerらはT $\gamma$ 細胞にはAntibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)、Natural cytotoxicity (NC)が認められるが、T $\mu$ 細胞はこれを欠くことを示した<sup>57)58)59)</sup>。GuptaらはT $\gamma$ 細胞中のヒスタミンリセプターの有無によって、ヒスタミンリセプターを持つものはサプレッサーとしての機能を持ち、これを持たないものはADCC、NCのエフェクター細胞であると報告した<sup>60)</sup>。また、OKM 1、OKT 3抗原の有無によりT $\gamma$ 細胞をさらに機能的に異なる2つのサブセットに分けOKT 3 (-)細胞にNC活性が認められるとする報告が続いた<sup>56)</sup>。さらにPichlerらはT $\gamma$ 細胞のthymidineの取り込みがT $\mu$ 細胞に比較して多いこと、非特異的mitogenにより取り込みが増加しないこと、T $\mu$ 細胞のみがin vitroの刺激によってcytotoxic effector cellや、PWMによる免疫グロブリン産生系においてサプレッサー、ヘルパー細胞に分化することよりT $\gamma$ 細胞はすでに活性化された状態にあるT細胞であると報告した<sup>53)</sup>。つまりFcリセプターはT細胞のサブセットを識別するマーカーとしてではなく、活性化の異なるレベルを表現する細胞膜上の構造であると推察した。

臨床的にも、癌患者、免疫異常疾患を初めとして各種疾患でT $\gamma$ 細胞、T $\mu$ 細胞の動向が検討された。SLEではサプレッサー機能の低下とともにT $\gamma$ 細胞の減少が見られ、これはT $\gamma$ 細胞による免疫機能の抑制を反映している例とも見られたが<sup>60)61)</sup>、一方慢性関節リウマチをはじめとする他の自己免疫疾患ではT $\gamma$ 細胞は上昇していることが多く<sup>62)63)</sup>、免疫異常疾患

におけるT $\gamma$ 細胞の意義は必ずしもはっきりしない。癌患者においては特にその末期にT $\gamma$ 細胞が増加するという報告が多い<sup>4)5)64)65)</sup>。生体内で腫瘍が発生、発育するためには腫瘍特異抗原を認識し、それを排除する細胞性免疫機能が低下していることが必要と考えられるが、その意味ではT $\gamma$ 細胞の増加は細胞性免疫能の低下を反映していると考えられる。しかし一方ではADCC活性やNC活性の上昇を見ているという考えもありその意義は必ずしも明らかではない。以上のごとくFcリセプターとTリンパ球の免疫調節機能との関連については不明な点が多く統一された見解はないが一応次のような意義が考えられる 1) サプレッサー、ヘルパーの機能のある程度反映している。2) ADCC活性、NC活性の変動を反映している。3) 細胞の活性化の状態のマーカーであり、細胞の異なるfunctional stageを区別できる。

遅延型皮内反応はin vivoで個体の細胞性免疫能を判定する方法としては手技も簡単で再現性も高くもっとも一般的な方法である。その中でもPPD、SU-PSは抗原物質としてわが国でもっとも広く用いられている。細胞性免疫能の低下を遅延型皮内反応によって評価するためには、使用する抗原物質による母集団の感作率が高いことが必要であるが、その意味ではPPD皮内反応はわが国で感作率が97%におよび<sup>66)</sup>価値のある方法である。SU-PSの陽性率も高く80-90%が陽性であると報告されている<sup>66)67)</sup>。脳腫瘍患者の細胞性免疫能の判定にも古くから使用されており、悪性神経膠腫、転移性脳腫瘍で陰性率が高く、また治療予後に良く相関するといわれている<sup>9)10)26)27)</sup>。

今回の検索では、悪性脳腫瘍患者（神経膠芽腫）では、健康人、良性脳腫瘍患者にくらべPPD、SU-PSによる遅延型皮内反応の反応性の低下、およびT $\gamma$ 細胞の増加を認めた。また、腫瘍の摘出により遅延型皮内反応の反応性の上昇およびT $\gamma$ 細胞の減少を認めた。このT $\gamma$ 細胞の増加が何を意味するかについては今回の検索のみでは明らかでない。しかし悪性脳腫瘍患者では、術後のT $\gamma$ 細胞の減少にともなって皮内反応の反応性が上昇していることにより、こ

の場合のT $\gamma$ 細胞の増加は、サプレッサーT細胞の機能の亢進を反映するものと推察される。

脳腫瘍患者でT $\gamma$ 細胞の動向を調べた報告は少ないが、田中らは神経膠腫、転移性脳腫瘍でT $\gamma$ 細胞の有意の増加が見られ、治療による腫瘍の消失縮小あるいは再発再増殖とよく平行して減少あるいは増加する傾向が見られ、その動きはリンパ球幼若化反応など他のパラメーターより敏感であったと報告している<sup>32)77)</sup>。

良性脳腫瘍患者においては、遅延型皮内反応の反応性は保たれており、悪性脳腫瘍患者にくらべ、細胞性免疫能の低下は軽度であると考えられた。T $\gamma$ 細胞の百分率の平均値も健康人と有意差を認めず、T $\gamma$ 細胞がサプレッサーとして働いているとすれば、この面からも細胞性免疫能の抑制は少ないと考えられる。しかし、良性腫瘍患者では、健康人、悪性腫瘍患者とくらべ、T $\gamma$ 細胞百分率のばらつきが大きく、T $\gamma$ 細胞の割合の分布は健康人と比較し明らかに異常と思われた。T $\gamma$ 細胞の増加している症例で遅延型皮内反応の低下していない例も多いことから、良性腫瘍患者におけるT $\gamma$ 細胞の増加は、必ずしもサプレッサーの増加を意味しないと考えられた。良性脳腫瘍患者におけるこのT $\gamma$ 細胞百分率の異常は何を意味するのであろうか。神経組織はThy-1抗原などリンパ組織と共通の抗原を持つこと<sup>68)69)70)71)</sup>、また神経膠腫を抗原として作成したモノクローナル抗体の一部がリンパ系腫瘍と交叉反応すること<sup>72)73)</sup>などから、中枢神経系の免疫調節機能への関与が推察される。本研究における症例中、悪性脳腫瘍の発生部位が前頭葉、頭頂葉、側頭葉など大脳半球に限られているのに対し、良性脳腫瘍の発生部位は傍下垂体部、後頭蓋窩など広範に及んでおり、特定の部位に発生した腫瘍が、免疫機能に何らかの異常を引き起こしている可能性が考えられた。そこで良性腫瘍の発生部位によるT $\gamma$ 細胞の割合の違いを見たところ、腫瘍が天幕下に発生した患者のT $\gamma$ 細胞百分率は、天幕上に発生した患者のT $\gamma$ 細胞百分率にくらべ有意に高値を示すことが判明した。これは、腫瘍の生物学的悪性度のみならず、腫瘍の発生部位がT $\gamma$ 細胞の動態に影響を与えていることを意

味するものと考えられる。Czlonkowskaら<sup>74)</sup>は、脳血管障害の患者で、免疫能の検索を行ない、脳出血、脳梗塞患者の重症例で細胞免疫能が低下することを報告している。横山ら<sup>75)</sup>も脳腫瘍患者の遅延型皮内反応の検索により、脳腫瘍の発生部位により細胞性免疫能の変化することを認めている。Blomgrenら<sup>76)</sup>は原発性脳腫瘍患者の細胞性免疫能をPHAによる芽球化反応を指標に測定し、脳幹部に近い腫瘍において反応性が低下していることを報告しており神経系と免疫機能の関連性を推察している。また実験的には視床下部が免疫機能に対し何らかの機能を担っているという報告が多い。視床下部の破壊により免疫反応の減弱が認められ<sup>77)78)79)</sup>、電気刺激によって反応性の上昇が見られること<sup>80)</sup>、視床下部前半部がNK活性に関係していることなどが報告されている<sup>81)</sup>。また、田中、祖父江らも<sup>29)</sup>、ラットの視床下部を定位的に破壊して細胞性免疫能を調べることにより、その破壊部位によって免疫能が増強する場合と低下する場合のあることを示し、自律神経系や神経内分泌が免疫反応の調節に関与する可能性を報告している。さらに左大脳半球の切除によりT細胞およびNK細胞の活性が低下すること<sup>82)</sup>、大脳基底核の破壊によりリンパ球数が低下することなどを示した報告もある<sup>83)</sup>。本論文の結果もこれらの報告と同様に、中枢神経系が何らかの形で免疫機能に関与していることを示唆するものである。しかし天幕下腫瘍で増加したT $\gamma$ 細胞がいかなる機能を有するものであるのか、また、中枢神経系のどの場所が、いかなる機序で免疫系に影響を及ぼすのか詳細は不明であり、今後の検討が望まれる。脳腫瘍患者の免疫能を分析する際、この中枢神経系の免疫能に対する特殊性を常に考慮に入れておく必要があると思われる。T $\gamma$ 細胞は脳腫瘍患者の細胞性免疫能を示すパラメーターとして有用なものと考えられるが、複雑な免疫能の一部を表現しているにすぎず、その解釈は他の免疫機能検査との関連の上で慎重に行なわなければならない。脳腫瘍患者におけるT $\gamma$ 細胞の変動の意義を明らかにすることは現在のところ困難であるが、モノクローナル抗体によるT細



胞の解析との関連性などから今後少しづつ解明されてゆくことが期待される。

### ま と め

1. PPD, SU-PS による遅延型皮内反応および末梢血リンパ球中のT $\gamma$ 細胞を指標として脳腫瘍患者の細胞性免疫能を調べた。
2. 悪性脳腫瘍患者においてT $\gamma$ 細胞の増加および遅延型皮内反応の反応性の低下が認められた。
3. 手術による腫瘍の摘出によりT $\gamma$ 細胞の減少および遅延型皮内反応の回復が見られた。
4. 腫瘍の占拠部位によりT $\gamma$ 細胞百分率の違

いが見られた。これは中枢神経系の免疫機能への関与を示唆するものと考えられた。

5. T $\gamma$ 細胞は脳腫瘍の悪性度、治療による細胞性免疫能の変化を示すパラメーターとして有用なものと考えられた。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師西本詮教授、御助言をいただきました佐賀医科大学の田淵和雄教授はじめ、諸先生、諸氏諸嬢に感謝いたします。なお本論文の要旨は、第23回日本神経学会総会（昭和57年5月、東京）にて発表した。

### 文 献

1. Mortta L, Webb SR, Grossi CE, Lydyard PM and Cooper MD: Functional analysis of two human T-cell subpopulations: Help and suppression of B-cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG. *J Exp Med* (1977) 146, 184-200.
2. Reinherz EL, Moretta L, Roper M, Bread JM, Mingari MC, Cooper MD and Schlossman SF: Human T lymphocyte subpopulations defined by Fc receptors and monoclonal antibodies. *J Exp Med* (1980) 151, 969-974.
3. 矢田純一: モノクローナル抗体によって同定されるT細胞亜群とその疾患における変動。臨床免疫 (1981) 13, 891-899.
4. Gupta S and Cunningham-Rundles S: Subpopulations of human T-lymphocytes. XIX. T-cells and T-cells with receptors for IgM Fc (T $\mu$ ), LgGFc (T $\gamma$ ), or IgAFc (T $\alpha$ ) in the peripheral blood and regional lymph nodes of patients with untreated breast cancer. *JNCI* (1982) 69, 1261-1264.
5. Folch H, Armando S, Cardemil B, Eller G and Ojeda F: T $\gamma$  cell levels in mammary and cervical uterine cancer patients before and after local irradiation treatment. *Allergol Immunopathol* (1984) 12, 383-386.
6. 新保敏和, 麦谷暉夫, 菅原真知子, 柿原歌子, 矢田純一: 癌患者にみられるリンパ球とマクロファージの異常。癌と化学療法 (1978) 5, 261-272.
7. Neuwelt EA, Kikuchi K, Hill S, Lipsky P and Frenkel EP: Immune responses in patients with brain tumors. *Cancer* (1983) 51, 248-255.
8. 祖父江八紀, 谷村憲一, 寺林 征, 皆川 信, 井上啓一, 植木幸明: 脳腫瘍の免疫学的研究第2報: グリオーマ患者治療経過中の免疫機能低下について。脳と神経 (1976) 28, 87-93.
9. Menzies CB, Gunar M, Thomas DGT and Behan PO: Impaired thymus-derived lymphocyte function in patients with malignant brain tumour. *Clin Neurol Neurosurg* (1980) 82, 157-168.
10. 祖父江八紀, 谷村憲一, 寺林 征, 石川尚之, 植木幸明: 脳腫瘍の免疫学的研究 (第一報) - ツ反, DNCB 試験, 胸腺由来リンパ球 (T-cell) の分布を中心に見た脳腫瘍患者の細胞性免疫能 -。脳と神経 (1975) 27, 629-635.
11. 横山治久, 中太政広, 麻生有二, 前田達浩, 小柏元英, 竹内一夫: 脳腫瘍の immunological monitoring. - リンパ球サブセット遅延型皮膚反応による予後診断。脳と神経 (1985) 37, 193-199.
12. 井上 達, 吉田 純, 加藤恭三, 若林俊彦, 小林達也, 景山直樹: 悪性脳腫瘍患者の免疫能病態変化に伴うTリンパ球サブセットの変動。神経外科 (1985) 25, 168-176.

13. 新保敏和, 矢田純一, 中川俊郎, 漆畑 修, 松元 正: ヒト IgG-Fc リセプター陽性Tリンパ球の検出法と各種疾患における変動. 臨床免疫 (1977) 9, 141-145.
14. The committee of the brain tumor registry in Japan: A statistical study of brain tumors in Japan: General features. *Jpn J Clin Oncol* (1987) 17, 19-28.
15. Medawar PB: Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* (1948) 29, 58-69.
16. Greene HSN: The transplantation of human brain tumors to the brains of laboratory animals. *Cancer Res* (1953) 13, 422-426.
17. Scheinberg LC, Levy A and Edelman F: Is the brain an "Immunologically privileged site?" 2. Studies in induced host resistance to transplantable mouse glioma following irradiation of prior implants. *Arch Neurol* (1965) 13, 283-286.
18. 高倉公朋, 渡辺 卓: 脳腫瘍の免疫療法. 脳神経外科 (1982) 10, 1245-1254.
19. 三木啓全: 悪性脳腫瘍の免疫学的治療-BCGによる非特異的療法-. 臨床免疫 (1976) 8, 483-490.
20. Mahaley MS Jr., Steinbok P, Aronin P, Dudka L and Zinn D: Immunobiology of primary intracranial tumors. Part 4: Levamisole as an immune stimulant in patients and in the ASV glioma model. *J Neurosurg* (1981) 54, 220-227.
21. 高倉公朋, 設楽信行, 河野 武: 悪性 glioma の levamisole による補助免疫療法. 脳と神経 (1983) 35, 299-303.
22. 永井政勝: 悪性脳腫瘍に対する Human Fibroblast Interferon の臨床的検討. 日本癌治療学会誌 (1983) 18, 60-68.
23. Jacob SK, Wilson DJ, Melin G, Parham CW, Holcomb B, Kornblith PL and Grimm EA: Interleukin-2 and lymphokine activated killer (LAK) cells in the treatment of malignant glioma: clinical and experimental studies. *Neurol Res* (1986) 8, 81-87.
24. 吉田 純, 鬼頭 晃, 若林俊彦, 加藤恭三, 景山直樹, 小嶋仲夫, 八木国夫: ヒト脳腫瘍に対するモノクローナル抗体. -治療応用への基礎的研究-. 第3回脳腫瘍病理研究会講演集 (1985) pp79-85, 1985.
25. Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, Watanabe Y, Namba Y and Hanaoka M: Specific adoptive immunotherapy with tumor-specific cytotoxic T-lymphocyte clone for murine malignant gliomas. *Cancer Res* (1984) 44, 1776-1783.
26. Mahaley MS Jr., Brook WH, Roszman TL, Bigner DD, Dudka L and Richardson S: Immunobiology of primary intracranial tumors Part 1: Studies of the cellular and humoral general immune competence of brain-tumor patients. *J Neurosurg* (1977) 46, 467-476.
27. 横山治久, 原 充弘, 小柏元英, 竹内一夫: 脳腫瘍の immunological monitoring -脳腫瘍患者の予後と細胞性免疫能-. 脳と神経 (1983) 35, 1103-1108.
28. Young HF, Sakalas R and Kaplan AM: Inhibition of cell-mediated immunity in patients with brain tumors. *Surg Neurol* (1976) 5, 19-23.
29. 田中隆一, 祖父江八紀: 脳腫瘍の免疫-脳の免疫学的特異性を中心に-. 脳と神経 (1983) 35, 451-459.
30. Matsutani M, Suzuki T, Hori T, Terao H, Takakura K and Nishioka K: Cellular immunity and complement levels in hosts with brain tumours. *Neurosurg Rev* (1984) 7, 29-35.
31. Reinherz EL and Schlossman SF: Regulation of the immune response-inducer and suppressor T-lymphocyte subsets in human beings. *N Engl J Med* (1980) 303, 370-373.
32. Reinherz EL and Schlossman SF: The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* (1980) 19, 821-827.

33. Wang CY, Good RA, Ammirati P, Dymbort G and Evans RL: Identification of a P69,71 complex expressed on human T cells sharing determinant with B-type chronic lymphatic leukemic cells. *J Exp Med* (1980) 151, 1539–1544.
34. Ledbetter JA, Evans RL, Lipinski M, Cunningham-Rundles C, Good RA and Herzenberg LA: Evolutionary conservation of surface molecules that distinguish T lymphocyte helper/inducer and cytotoxic/suppressor subpopulations in mouse and human. *J Exp Med* (1981) 153, 310–323.
35. Yoshida TO and Anderson B: Evidence for a receptor recognizing antigen complexed immunoglobulin on the surface of activated mouse thymus lymphocytes. *Scand J Immunol* (1972) 1, 401–408.
36. Anderson CL and Grey HM: Receptor for aggregated IgG on mouse lymphocytes. Their presence on thymocytes, thymus-derived and bone marrow-derived lymphocytes. *J Exp Med* (1974) 139, 1175–1188.
37. Van Boxel JA and Rosenstreich DL: Binding of aggregated  $\gamma$ -globulin to activated T lymphocytes in the guinea pig. *J Exp Med* (1974) 139, 1002–1012.
38. Stout RD and Herzenberg LA: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. I. Detection of a subpopulation of murine T lymphocytes bearing the Fc receptor. *J Exp Med* (1975) 142, 611–621.
39. Stout RD and Herzenberg LA: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. II. Mitogen responsiveness of T lymphocytes bearing the Fc receptor. *J Exp Med* 142, 1041–1051, 1975.
40. Stout RD, Waksal SD and Herzenberg LA: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. III. Mixed lymphocyte reactivity and cell-mediated lympholytic activity of Fc(–) and Fc(+) T lymphocytes. *J Exp Med* (1976) 144, 54–68.
41. Stout RD, Murphy DB, McDevitt HO and Herzenberg LA: The Fc receptor on thymus-derived lymphocytes. IV. Inhibition of binding of antigen-antibody complexes to Fc receptor-positive T cells by anti-Ia sera. *J Exp Med* (1977) 145, 187–203.
42. Ferrarini M, Moretta L, Abrile R and Durante ML: Receptor for IgG molecules on human lymphocytes forming spontaneous rosettes with sheep red cells. *Eur J Immunol* (1975) 5, 70–72.
43. Moretta L, Ferrarini M, Durante ML and Mingari MC: Expression of a receptor for IgM by human T cells in vitro. *Eur J Immunol* (1975) 5, 565–569.
44. Moretta L, Ferrarini M, Mingari MC, Moretta A and Webb SR: Subpopulations of human T cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness. *J Immunol* (1976) 117, 2171–2174.
45. Gupta S and Good RA: Subpopulations of human T lymphocytes: Laboratory and clinical studies. *Immunol Rev* (1981) 56, 89–114.
46. Moretta L, Ferrarini M and Cooper MD: Characterization of human T-cell subpopulations as defined by specific receptors for immunoglobulins. *Contemp Top Immunobiol* (1978) 8, 19–53.
47. Moretta L, Mingari MC and Moretta A: Human T cell subpopulations in normal and pathologic conditions. *Immunol Rev* (1979) 45, 163–193.
48. Pichler WJ, Lum L and Broder S: Fc-receptors on human T lymphocytes. I. Transition of T $\gamma$  to T $\mu$  cells. *J Immunol* (1978) 121, 1540–1548.
49. Reaman GH, Poplack DG, Broder S and Pichler WJ: Fc-receptors on human T lymphocytes. V. Effects of colchicine and cytochalasin B on Fc-receptor expression. *J Immunol* (1980) 125, 2215–2219.
50. Haegert DG: Neuraminidase- and trypsin-induced exposure of membrane receptors for IgG and IgM molecules on human peripheral blood lymphocytes. *Clin Exp Immunol* (1977) 29, 457–463.
51. 谷山忠義, 渡辺 武: モノクローナル抗体を用いたヒトリンパ球サブセットの解析. *感染炎症免疫* (1981) 11, 397–404.

52. 森本幾夫：モノクローナル抗体によるヒトリンパ球異常の解析. 代謝, 18, 臨時増刊号, 免疫'81, (1981) 1537-1544.
53. Pichler DJ and Broder S: In vitro functions of human T cells expressing Fc-IgG or Fc-IgM receptors. *Immunol Rev* (1981) 56, 163-197.
54. Kay HD, and Horwitz DA: Evidence by reactivity with hydroma antibodies for a probable myeloid origin of peripheral blood cells active in natural cytotoxicity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *J Clin Invest* (1980) 66, 847-851.
55. Fox RI, Thompson LF and Huddleston JR: T $\gamma$  cells express T lymphocytes-associated antigens. *J Immunol* (1981) 126, 2062-2063.
56. Van de Griend RJ, Ten Berge I, Tanke HJ, Roos D, Schellekens P TH A, Melief CLM, Zeijlemaker WP and Astaldi A: Characterization of two subsets of human T $\gamma$  cells. *J Immunol* (1982) 128, 1979-1985.
57. Pichler WJ, Gendelman FW and Nelson DL: Fc-receptors on human T lymphocytes. II. Cytotoxic capabilities of human T $\gamma$ , T $\mu$ , B and L cells. *Cell Immunol* (1979) 42, 410-417.
58. Shaw S, Pichler WJ and Nelson DL: Fc receptors on human T lymphocytes. III. Characterization of subpopulations involved in cell-mediated lympholysis and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Immunol* (1979) 122, 599-604.
59. Kall MA and Koren HS: Heterogeneity of human natural killer cell populations. *Cell Immunol* (1978) 40, 58-68.
60. 坂根 剛：全身性エリテマトーデスにおけるT細胞機能. 代謝, 16, 臨時増刊号, 免疫'79, (1979) 1943-1953.
61. Alarcón-Segovia D and Ruiz-Argüelles A: Decreased circulating thymus-derived cells with receptors for the Fc portion of Immunoglobulin G in systemic lupus erythematosus *J Clin Invest* (1978) 62, 1390-1394.
62. Meijer CJ, Lafeber GJ, Cnossen J, Damsteeg MG and Cats A: T lymphocyte subpopulations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (1982) 9, 18-24.
63. Whiteside TL, Kumagai Y, Roumm AD, Almendinger R and Podnan GP: Suppressor cell function and T lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* (1983) 26, 841-847.
64. Kaszubowski PA, Husby G, Tung KSK and Williams RC Jr: T-lymphocyte subpopulations in peripheral blood and tissues of cancer patients. *Cancer Res* (1980) 40, 4648-4657.
65. 麦谷曜夫, 大塚幸男, 新保敏和, 矢田純一：消化器癌における細胞性免疫能に関する研究. 日本消化器病学会雑誌 (1979) 76, 1337-1349.
66. 小林 博, 細川真澄男, 水島 豊：癌免疫皮膚反応. 日本医事新報 (1978) 2805, 8-12.
67. 金森素子, 岡田浩祐, 鎌田七男, 蔵本 淳, 内野治人：造血器悪性腫瘍におけるSK-SD遅延型皮内反応. 臨床免疫 (1975) 7, 168.
68. Jankovic BD, Horvat J, Mitrovic K and Mostarica M: Antigenic determinants shared by rat lymphocytes and rat brain subcellular fractions. *Keio J Med* (1975) 24, 355-365.
69. Maznina TP and Kushner SG: Studies on human brain-thymus cross-reactive antigens. *J Immunol* (1976) 117, 818-821.
70. Arndt R, Stark R and Thiele HG: Detection and molecular characterization of the thymus-brain antigen in human brain. *Immunology* (1977) 33, 101-107.
71. Whiteside TL: Reactivity of anti-human brain serum with human lymphocytes. *Am J Pathol* (1977) 86,

- 1-16.
72. Kennett RH and Gilbert F: Hybrid myelomas producing antibodies against a human neuroblastoma antigen present on fetal brain. *Science* (1979) 203, 1120-1121.
  73. 吉田 純, 若林俊彦, 小林達也, 景山直樹, 永田正明, 上田龍三, 高橋利忠: 神経系腫瘍に対するモノクローナル抗体の作成およびその解析. *神経研究の進歩* (1982) 26, 1135-1143.
  74. Czlonkowska A, Cyrta B and Korlak J: Immunological observations on patients with acute cerebral vascular disease. *J Neurol Sci* (1979) 43, 455-464.
  75. 横山治久, 前田達浩, 麻生有二, 中太政広, 小柏元英, 竹内一夫: Glioma 再発の機序に関する免疫学的研究. 第42回日本脳神経外科学会総会抄録集 (1983) pp194.
  76. Blomgren H, Blom U and Ullén H: Relation between the site of primary intracranial tumors and mitogenic responses of blood lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother* (1986) 21, 31-38.
  77. Jankovic BD and Isakovic K: Neuro-endocrine correlates of immune response. I. Effects of brain lesions on antibody production. Arthus reactivity and delayed hypersensitivity in the rat. *Int Arch Allergy Appl Immunol* (1973) 45, 360-372.
  78. Macris NT, Schiavi RC, Camerino MS and Stein M: Effect of hypothalamic lesions on immune processes in the guinea pig. *Am J Physiol* (1970) 219, 1205-1209.
  79. Keller SE, Stein M, Camerino MS, Schleifer SJ and Sherman J: Suppression of lymphocyte stimulation by anterior hypothalamic lesions in the guinea pig. *Cell Immunol* (1980) 52, 334-340.
  80. Jankovic BD, Jovanova K and Markovic BM: Effect of hypothalamic stimulation on the immune reactions in the rat. *Period Biol* (1979) 81, 211-212.
  81. Cross RJ, Markesbery WR, Brooks WH and Roszman TL: Hypothalamic-immune interactions: neuro-modulation of natural killer activity by lesioning of the anterior hypothalamus. *Immunology* (1984) 51, 339-405.
  82. Bardos P, Degenne D, Lebranchu Y, Bizière K and Renoux G: Neocortical lateralization of NK activity in mice. *Scand J Immunol* (1981) 13, 609-611.
  83. 栗坂昌宏, 坪川孝志, 森安信雄: 脳と細胞性免疫. *臨床免疫* (1976) 8, 459-464.

**Study of cell-mediated immunity in patients with brain tumor  
—Proportion of T $\gamma$  cells among peripheral lymphocytes—**

**Takashi FUJIWARA**

**Department of Neurological Surgery**

**Okayama University Medical School**

**(Director : Prof. A. Nishimoto)**

Cell-mediated immunity was evaluated in 74 patients with brain tumor. The delayed type hypersensitivity skin test and the percentages of T and T $\gamma$  cells among peripheral lymphocyte were used as immunological parameters. Significant impairment of the delayed type hypersensitivity test and an increase in the T $\gamma$  cell counts were found in patients with malignant brain tumor as compared with normal controls and patients with benign tumor. After removal of the tumor, these parameters returned to normal. T $\gamma$  cell counts in patients with sub-tentorial tumor were significantly higher than those with supra-tentorial tumor. It has been suggested that certain intracranial tumors might interfere with the possible cerebral function participating in the regulation of cell mediated immunity. The T $\gamma$  cell level is considered to be a valuable parameter for evaluating cell mediated immunity in patients with malignant brain tumor.