

위암 및 간암환자에 있어서의 Lymphokine-Activated Killer(LAK) 세포의 활성화도에 관한 연구

고신대학 의학부 내과학교실

홍관표·박병채

Lymphokine Activated Killer Cell Activity in Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma and Stomach Cancer

Kwan Pyo Hong, Byung Chae Park

*Department of Internal Medicine
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

It is now generally accepted that LAK cells and NK cells have significant roles in natural immune surveillance against cancer development.

To elucidate the relationship between the LAK cell activity and cancer development and progression, we examined the LAK cell activity in 25 cases of hepatocellular carcinoma, 30 cases of stomach cancer and 14 adult healthy subjects using in vitro recombinant interleukin-2.

LAK cell activities were measured by using 4 hour chromium(⁵¹Cr) release assay against Raji cells

The results were follows.

- 1 In normal controls, LAK cell activities were $75.6 \pm 2.5\%$. In hepatocellular carcinoma and stomach cancer, LAK cell activities were significantly decreased ($62.4 \pm 1.8\%$, $p < 0.05$, $62.9 \pm 2.5\%$, $p < 0.05$ respectively).
- 2 In hepatocellular carcinoma, no correlation between tumor mass and LAK cell activities was found
3. There were significant differences between resectable and

unresectable stomach cancer($69.8 \pm 3.7\%$, $59.2\% \pm 3.3\%$, $p < 0.05$).

These results suggest that decreased LAK cell activity may be one of several risk factors in cancer development and progression.

서 론

Lymphokine-activated killer(LAK) 현상은 1982년 Grimm 등에 의해 기술된, 기존의 자연살해세포(natural killer, NK)와 세포독성 T-임파구(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)와는 분명히 다른 새로운 임파구 독성체계로 알려져 있다.^{10, 11, 32} LAK세포는 NK에 살해되지 않는 신선 인간종양들을 용해시킬 수 있는 interleukin-2(IL-2) activated cytotoxic cell로 정의된다.^{11, 12}. 즉 LAK세포는 흑색종(melanoma), 육종(sarcoma), 임파종(lymphoma), 상피암(carcinoma), 신경교종(glioma), 양성슈반세포종(schwannoma)등의 동종(allogenic) 및 자가(autologous) 신선종양뿐 아니라 배양된 종양 세포 등을 용해시키지만 정상조직은 거의 용해시키지 않는다.^{10, 11, 12, 15, 28}. LAK세포는 정상인 및 암환자의 말초혈액 등으로 부터 IL-2 단독 만으로도 충분히 생성될 수 있으며 어떠한 항원과의 접촉도 요구하지 않는다. 또한 활성화 과정이 비교적 빨라서 시험관 내에서 2~3일 내에 활성화된다.¹³.

최근에 LAK체계가 관심을 모으고 있는 것은 첫째로, 이것이 종양상해효과를 가진다는 것과 둘째로, 최근에 정제된 recombinant IL-2(rIL-2)를 쉽게 다량으로 얻을 수 있기 때문이다.²⁸ 즉 유전공학의 발달로 대장균(*Escherichia coli*)을 이용한 rIL-2의 대량생산이 용이해지면서 rIL-2에 의한 LAK세포의 대량생성이 가능하게 되었다. 따라서 LAK세포 단독 및 rIL-2를 병용하여 이른바 adoptive transfer 방법이 항종양면역요법으로 주목을 받고 있으며 여러 실험보고 및 임상사용보고가 있었다.^{4, 5, 14, 18, 19, 24, 26, 27, 31, 32, 35, 39}. 이에 반하여 국

내에서는 아직 LAK세포에 대한 연구가 많지 않으며 특히 우리나라에서 많이 볼 수 있는 위암이나 간암 등의 환자에서 LAK활성도를 연구하거나 이를 종양면역요법에 이용하려고 하는 시도가 적다. Rayner 등²⁸, Grimm 등¹²이 정상인 및 암환자에게 채혈한 임파구로부터 LAK세포를 유도하여 여러 종류의 종양에 대해 용해효과를 보고하였으나 정상인과 암환자에서의 LAK활성도의 비교연구는 하지 않았다. 또한 같은 암환자군에서 암의 정도 및 진행에 따른 LAK활성도의 비교연구도 많지 않다. 이에 저자는 위암 및 간암환자의 혈액으로부터 LAK활성도를 측정하여 정상인과 대조하여 보고 LAK활성도가 암의 정도와 진행에 따라 어떠한 변화가 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대상

1989년 6월부터 동년 11월까지 고신의대 부속병원 내과를 방문한 환자중 내시경에 의한 조직검사로 위암으로 확진된 환자중 30명을 임의로 선출하였으며 이들을 다시 병기(stage)에 따라 절제가능한 환자(resectable cancer)와 타장기에 전이된 절제불가능한 환자(unresectable cancer)로 나누었다. 동 기간중에 간침생검, 복부전산화단층촬영(CT), 혈청 alpha α -fetoprotein 치($>500\text{mg/ml}$) 및 간동맥조영술 등으로 간세포암으로 진단된 환자중 25명을 임의로 추출하였으며, 간종괴의 크기는 CT상에서 계산하였다. 역시 같은 시기에 건강검진으로 내원하여 정상으로 판별되었던 사람을 정상대조군으로서 14명을 무작위 추출하였다.(Table 1)

Table 1. Clinical Characteristics of Control and Patient Groups

	Control	Hepatocellular Ca	Stomach Ca
No. of Groups(M/F)	14(8/6)	25(19/6)	30(23/7)
Mean Age	4.5± 2.3*	53.0± 2.0	52.4± 1.8

* Mean± SEM(Standard Error of Mean)

Table 2. LAK[#] activities in Control and Patients Groups

	LAK activities (%)
Control	75.6± 2.5*
Hepatocellular Ca	62.4± 1.8
Stomach Ca	62.9± 2.5
resectable (n=11)	69.8± 3.7
unresectable (n=19)	59.2± 3.3

LAK : Lymphokine-Activated Killer

* Mean± SEM

2) LAK 세포 유도 방법

위암, 간암환자 및 대조군으로부터 hepann 0.5ml(2,500 I.U.)를 함유한 주사기로 말초정맥혈 20ml를 채혈하여 Ficoll-Hypaque solution 10ml와 혼합하여 원심분리(1,700 rpm, 20분간)하여 임파구를 분리하였다. 분리된 임파구는 다시 RPMI 1640(Hazleton Biologics Inc St Lenexa, U.S.A)를 사용하여 2차례 세척하여 RPMI 1640을 포함하는 24well culture plate에 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 되게 임파구를 계산하여 well마다 2ml씩 분주하고 rIL-2 $10 \mu\text{g}$ (한국과학기술원 유전공학센터 함경수박사팀 제공)을 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 조건하에서 72시간 배양하였다.

3) LAK활성도 측정방법

표적세포(target cell)로서 Raji세포를 사용하였으며 1ml당 3×10^6 개 되도록 계산하여 100

μCi 의 Na⁵¹CrO₄에 작용시켜 37°C, 5% CO₂ incubator에서 90분간 두었으며 15분마다 주의해서 흔들어주었다. 그후 ice bath에 5분간 두었다가 10% fetal bovine serum(FBS)을 함유하는 RPMI 1640으로써 세번 세척하여 다시 ml당 세포수가 1×10^5 개 되게 하였다. 작동세포(effector cell, 즉 IL-2에 의해 활성화된 임파구)를 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 되게 계산하여 작동세포 0.1ml와 표적세포 0.1ml를 혼합하여 400rpm으로 3~4분간 원심분리후 5% CO₂, 37°C 조건에서 round-bottomed microtiter plate에서 4시간 동안 incubation하였다. 그후 100 μl 의 상층액(supernatant)을 채취하여 gamma counter(Packard Multi-Prias-2, United Technologies Packard Inc.)에서 방사능측정을 시행하였다. 표적세포 용해는 percentage of specific⁵¹ Cr release(cpm, count per minutes)로 표시하였으며 다음과 같은 공식으로 구하였다.

$$\frac{\text{specific release(or lysis)(\%)}}{\frac{\text{experimental release-spontaneous release}}{\text{maximum release-spontaneous release}}} \times 100\%$$

여기서 maximum release는 표적세포를 0.1N HCl로 용해시킨 뒤 측정하였고, spontaneous release는 표적세포를 RPMI만으로 배양한 뒤 측정하였다.

4) 통계처리

모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준오차로 표시하였으며 대조군과 각환자군과 환자군 상호간의 측정치의 비교는 Student' t-test를 이용하여

검정하였다.

성 적

간암환자군에서의 LAK활성도(즉 percentage of specific release)는 $62.4 \pm 1.8\%$ 이었고 위암환자군에서의 LAK활성도는 $62.9 \pm 2.5\%$ 로서 정상인에서의 LAK활성도 $75.6 \pm 2.5\%$ 에 비해 모두 유의성있게 감소하였다($p < 0.01$, table 2). 또한 위암환자중 절제불가능한 환자군($n=11$)의 LAK활성도는 $59.2 \pm 3.3\%$ 로서 절제가능한 환자군($n=19$)의 $69.8 \pm 3.7\%$ 보다 유의하게 감소하였다($p < 0.05$, Fig. 1). 간암환자군에서 종괴의 크

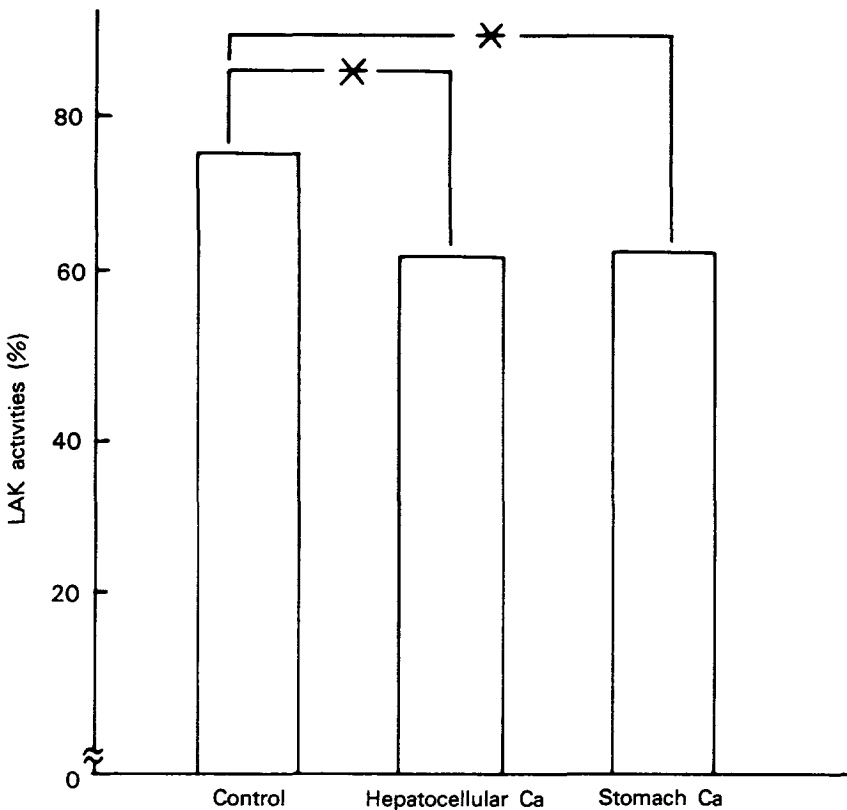


Fig. 1. LAK activities in control and patients groups * $p < 0.05$

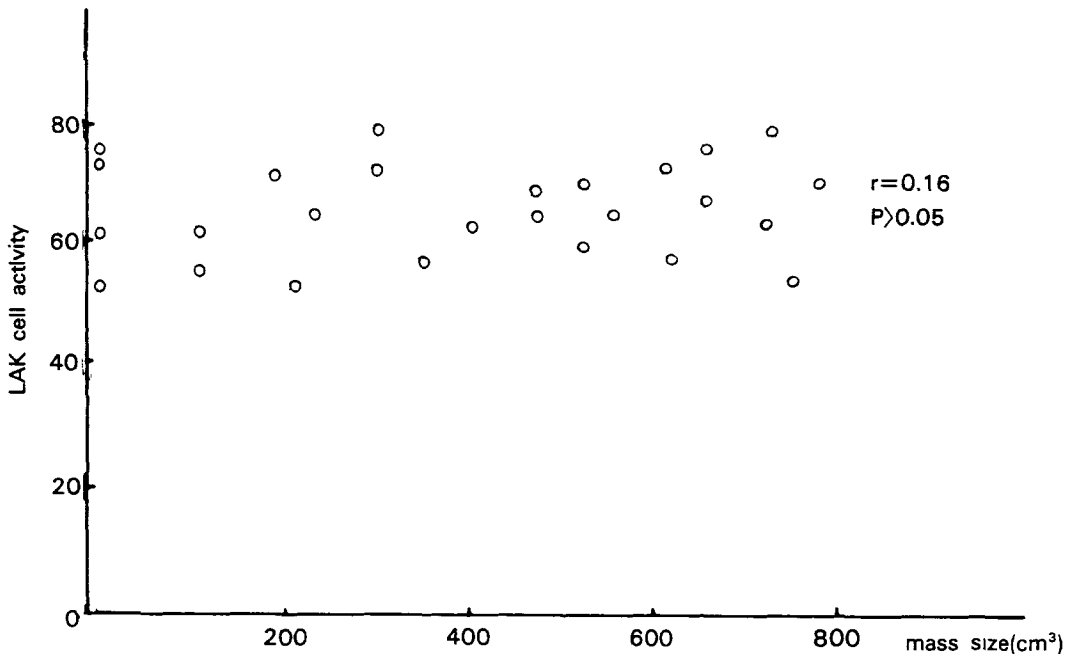


Fig. 2. Correlationship between LAK cell activity and mass size in hepatocellular ca

기와 LAK 세포 활성화와의 관계는 유의한 상관관계를 볼 수 없었다. (Fig 2).

고 찰

LAK세포는 임파양조직 중에서 어떠한 표본으로부터도 생성가능하며 정상인이나 암환자의 말초혈액임파구, 흉관(thoracic duct)임파구, 제대혈액임파구, 임파선, 비장, 흉선, 골수 및 종양에 침윤하는 임파구 등으로부터 생성된다¹³⁾. LAK세포는 종양살해에 관여하는 기존의 LAK세포 및 CTL과는 분명히 다르며 이 세가지는 종양환자의 세포성면역(cellular immunity)에 관계하고 있으며 NK세포는 외부의 자극이 없이도 신선말초혈액에 존재하며 일부의 종양세포에 살해작용을 하며 CTL은 특이한 항원에 의해 자극을 받아서 증식인자에 의해 작용한다.

그러나 LAK세포는 IL-2만으로 증식되며 NK세포에 살해되지 않는 여러가지의 종양세

포에 대한 살해작용을 가진다¹⁰⁾. LAK세포는 lectin incubation, pooled stimulator cell에 의한 alloactivation 등에 의해서도 생성되지만^{22, 23, 25, 40)}, 이러한 활성화 과정은 자극된 말초혈액 임파구로부터 IL-2를 생성하여 이루어진다. 따라서 IL-2단독으로도 LAK생성을 유도할 수 있으며 다른 방법을 사용할 때 생길 수도 있는 독성을 피할 수도 있다¹²⁾. Rayner 등²⁸⁾은 IL-2만으로도 LAK세포를 충분히 생성시킬 수 있지만 phytohemagglutinin과 feeder cell (방사선을 쬔 신선말초혈액)을 첨가함으로써 매우 빠른 속도로 증가하게 되며 오랜 기간동안 증식되어 80일간에 10²⁰배나 늘어났다고 보고하였다. 또한 Yanelli 등³⁰⁾, Gambacorti 등⁸⁾도 Ficoll-Hypaque separation procedure 대신 leukapheresis로써 더 많은 LAK세포를 유도하였다. LAK세포는 여러가지 신선 종양 및 배양된 종양세포에 중요한 항종양작용을 가지고 있다고 보고된 후 많은 연구자들

이 종양면역요법에 응용하려는 시도를 하였다^{1, 18, 21, 24, 26, 27, 28, 34, 35, 36}. 더우기 IL-2를 동시에 생체 내 주사하였을 때 LAK에 의한 항종양작용이 더욱 증강되었다^{5, 30}.

IL-2를 LAK현상과 관련하여 악성종양을 가진 환자에게 사용하는 이론적 근거로서 첫째로, 면역결핍이 암환자에서 빈번히 관찰되기 때문이다.^{3, 37, 41} Rosenberg 등³은 다량의 rIL-2 단독주입으로 실험쥐의 폐전이를 퇴행(regression)시켰다. 둘째로, IL-2에 노출된 임파구가 신선 자가 및 동종 종양을 용해시키는 것을 관찰하였기 때문이다²⁶. 또한 실험쥐에서도 이러한 임파구가 폐전이를 감소시켰다²⁴. 셋째로 IL-2를 LAK세포와 함께 사용하였을 때 실험쥐의 전이성 종양에 대한 면역치료 효과를 증강시키기 때문이다²⁶. Glassman 등⁹은 전이암이나 진행된 수술불가능한 암환자에서 LAK 및 IL-2 요법으로 약 30%의 환자에서 부분관해를 보였으며 대부분의 환자에게 부작용으로 오한, 발열, 오심, 구토, 설사, 간기능장애 및 심한 저혈압 등을 보였다고 하였다. 또한 IL-2 및 LAK 사용시 조혈장기의 억제⁷ 및 “Capillary leak syndrome”으로 나타나는 vascular endothelial injury 등도 보고되어 치료시 주의를 요한다.

본 연구에서는 암환자군과 정상인에서 IL-2에 의한 LAK활성도를 비교하였는데 정상인에 비해 암환자군에서 유의성있게 감소하였다. 그러나 간암환자군에서 종괴의 크기와 LAK활성도를 비교하였으나 상관관계를 볼 수 없었다. Wanebo 등³⁸은 정상 및 암환자군에서 임파구의 IL-2 생성에 대한 연구보고를 하였던 바 정상 및 암환자군에서 IL-2생산의 차이를 발견하지 못하였다고 하였다. 그러나 Shirai 등³⁹은 간암환자에서 LAK활성도가 정상인의 그것보다 현저하게 감소하였다고 하였고 특히 간암환자중 큰 종괴(직경 5cm 이상)를 가진 환자에서는 LAK활성도가 아주 미약하였다. 이것은 본 연구결과와 일부 일치하고 있

으나 종괴의 크기와 LAK활성도와 상관관계는 더 많은 연구보고가 있어야 할 것이다.

한편 본 연구에서 수술이 가능한 초기 위암환자에서 보다 타장기에 전이되는 등 수술이 불가능했던 진행된 위암환자에서 LAK활성도가 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 간암 및 위암환자에서 LAK활성도가 감소하고 특히 위암환자에서 병의 진행에 따라 LAK활성도가 더욱 감소된 것은 암의 발생 및 진행에 LAK활성도가 관계되었을 것이라는 가정을 가능케 한다. 이것은 암에 의한 면역억제인자(immunosuppressive factor) 등의 작용을 암시하는 것으로 사료된다⁶. Ebihara 등²은 절제불가능한 진행된 위암환자에서 T-세포성장인자(T-cell growth factor, TCGF) activated peripheral blood lymphocyte(PBL)가 LAK활성도를 약화시켰다고 보고하였다. 이들은 이것을 “lymphokine-activated suppressor cell”이라고 명명하였다. Koyama 등¹⁷도 위암환자에서 생체내에서 활성화 될 것으로 생각되는, 순환혈액 중의 억제세포(suppressor)를 관찰하였다고 하였다.

한편 Ichida 등¹⁴은 간암환자에서 LAK세포와 IL-2를 이용하여 adoptive immunotherapy를 시행하였으나 부분관해나 완전관해를 발견하지 못하였고 다만 치료후 alpha-feto-protein의 감소를 보고하였다. 또한 짧은 관찰기간 동안이기는 하지만 종양제거술과 함께 LAK세포의 adoptive immunotherapy를 병행하고나서 재발을 관찰할 수 없었다고 하였다. 또한 Rosenberg 등³⁷도 각종 치료방법으로 실패한 여러가지 전이성 암환자에서 LAK세포와 IL-2를 병용함으로써 일부 환자에서 관해를 보였다고 하였다. 따라서 간암환자에서 간절제술이나 간동맥색전술 등을 시행하여 종괴의 크기를 줄이고 나서 LAK세포와 IL-2를 사용하거나 위암환자에서 위절제술과 LAK 및 IL-2 병용요법은 효과적인 치료방법이 될 것으로 사료된다.

결 론

위암 및 간암환자군에서 정상인에 비하여 LAK활성도가 유의하게 감소하였다. 또한 위암환자 중에서 절제불가능한 진행된 환자군에서 절제가능한 환자군에서 보다 LAK활성도가 더욱 감소하였다. 간암 환자군에서는 종양의 크기와 LAK활성도와의 상관관계는 없었다.

따라서 간암 및 위암환자에서 LAK활성도의 감소가 암의 발생 및 진행에 관련이 있을 것으로 사료되며, IL-2 및 LAK세포를 사용하는 면역요법은 기존의 화학요법과 함께 보조적인 치료법이 될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Eberlein TJ, Rosenstein M, Rosenberg SA : Regression of a disseminated syngeneic solid tumor by systemic transfer of lymphoid cells expanded in IL-2 : J Exp Med 156 : 385, 1982
2. Ebihara T, Koyama S, Fukao K, Osuga T : Lymphokine-activated suppressor (LAS) cells in patients with gastric carcinoma. Cancer Immunol Immunother 25 : 218, 1989
3. Eilber FR, Morton DL : Improved immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery : Cancer 25 : 362, 1970
4. Eisenthal A, Cameron RB, Uppenkamp I, Rosenberg SA : Effect of combined therapy with lymphokine-activated killer cells, interleukin 2 and specific monoclonal antibody on established B16 melanoma lung metastases : Cancer Res 48 : 7140, 1988
5. Ettinghausen SE, Lipford III EH, Mulé JJ, Rosenberg SA : Recombinant interleukin 2 stimulates in vivo proliferation of adoptively transferred lymphokine-activated killer(LAK) cells. J Immunol 135 : 3623, 1985
6. Fontana A, Hengartner H, Trnbolet N, Weber E : Glioblastoma cells release interleukin 1 and factors inhibiting interleukin 2 mediated effects. J Immunol 132 : 1837, 1984
7. Fujimori Y, Hara H, Nabai K : Effect of lymphokine-activated killer cell fraction on the development of human hematopoietic progenitor cells. Cancer Res 48 : 534, 1987
8. Gambacorti-Passenni C, Radrizzani M, Rivoltini L, Marchesi E, Ravagnani F, Sciorelli G, Cascinelli N, Parmiani G : A new procedure for large scale production and freezing of lymphokine activated killer(LAK) cells to be used in adoptive immunotherapy of cancer. Tumori 74 : 523, 1988
9. Glassman A : Interleukin-2 and lymphokine activated killer cells. promises and cautions. Annals of clinical and laboratory science 19 : 51, 1989
10. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, Rosenberg SA : Lymphokine-activated killer cell phenomenon. Lysis of natural killer-resistant fresh solid tumor cells by interleukin 2 activated autologous human peripheral blood lymphocytes. J Exp Med 155 : 1823, 1982
11. Grimm EA, Ramsey KM, Mazumder A, Wilson DJ, Djeu JY, Rosenberg SA : Lymphokine-activated killer cell phenomenon. II. precursor phenotype is serologically distinct from peripheral

- T lymphocytes, memory cytotoxic thymus-derived lymphocytes, and natural killer cells: *J Exp Med* 157: 884. 1983
12. Grimm EA, Robb RJ, Roth JA, Neckers LM, Lachman LB, Wilson DJ, Rosenberg SA: Lymphokine-activated killer cell phenomenon. III. Evidence that IL 2 is sufficient for direct activation of peripheral blood lymphocytes into lymphokine-activated killer cells: *J Exp Med* 158: 1356, 1983
13. Grimm EA: Human lymphokine-activated killer cells(LAK cells) as a potential immunotherapeutic modality. *Biochemica et Biophysica Acta* 865: 267, 1986
14. Ichida T, Higuchi K, Arakawa K, Ohta H, Sugiyama K, Miyagiwa M, Nohzawa A, Satoh T, Sasaki H, Ichida F: Treatment of hepatocellular carcinoma utilizing lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 *Cancer Chemother Pharmacol* 23 Suppl: 45, 1988
15. Jacobs SK, Wilson DJ, Kornblith PL, Grimm EA: In vitro killing of human glioblastoma by interleukin-2 activated autologous lymphocytes: *J Neurosurg* 64: 114, 1986
16. Kotasek D, Vercellotti GM, Ochola AC, Bach FH, Whithe JG, Jacob HS: Mechanism of cultured endothelial injury induced by lymphokine-activated killer cells
17. Koyama S, Fukao T, Fujimoto S: The generation of interleukine-2 dependent suppressor T-cells from patients with systemic metastasis of gastric carcinoma and the phenotypic characterization of the cells defined by monoclonal antibodies. *Cancer* 56: 2437, 1985
18. Lafreniere R, Rosenberg SA: Successful immunotherapy of murine experimental hepatic metastases with lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2 *Cancer Res* 45: 3735, 1985
19. Lafreniere R, Borkenhagen K, Bryant LD, Huchcroft S: Immunotherapy of murine hepatic metastases with lymphokine-activated killer cells expanded in serum-free media and recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 49: 2409, 1989
20. Lotze MT, Grimm EA, Mazumder A, Strausser JL, Rosenberg SA: Lysis of fresh and cultured autologous tumor by human lymphocytes cultured in T-cell growth factor. *Cancer Res* 41: 4420, 1981
21. Lotze MT, Matory YL, Ettinghausen SE, Rayner AA, Sharrow SO, Seipp CAY, Custer MC, Rosenberg SA: In vivo administration of purified human interleukin 2. II. half life, immunologic effects, and expansion of peripheral lymphoid cells in vivo with recombinant IL 2. *J Immunol* 135: 2865, 1985
22. Mazumder A, Grimm EA, Zhang HZ, Rosenberg SA: Lysis of fresh human solid tumors by autologous lymphocytes activated in vitro with lectins. *Cancer Res* 42:913, 1982
23. Mazumder A, Grimm EA, Rosenberg SA: Characterization of the lysis of

- fresh human solid tumors by autologous lymphocytes activated in vitro with phytohemagglutinin J Immunol 130 : 958, 1983
- 24 Mazumder A, Rosenberg SA Successful immunotherapy of natural killer-resistant established pulmonary melanoma metastases by the intravenous adoptive transfer of syngeneic lymphocytes activated in vitro by interleukin 2. J Exp Med 159 : 495, 1984
- 25 Mazynder A, Eberlein TJ, Grimm EA, Wilson DJ, Keenan AM, Aamodt R, Rosenberg SA. Phase 1 study of the adoptive immunotherapy of human cancer with lectin activated autologous mononuclear cells. Cancer 53 : 896, 1984
26. Mulé JJ, Shu S, Schwarz SL, Rosenberg SA Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. Science 225 : 1487, 1984
27. Mulé JJ, Shu S, Rosenberg SA. The antitumor efficacy of lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin 2 in vivo, J Immunol 135 : 646, 1985
- 28 Rayner AA, Grimm EA, Lotze MT, Chu EW, Rosenberg SA. Lymphokine-activated killer(LAK) cells, analysis of factors relevant to the immunotherapy of human cancer
Cancer 55 : 1327, 1985
- 29 Rosenberg SA, Grimm EA. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli* Science 223 : 1412, 1984
30. Rosenberg SA, Mulé JJ, Spiess PJ, Reichert CM, Schwarz SL : Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2 J Exp Med 161 : 1169, 1985
31. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Ettinghausen SE, Matory YL, Skibber JM, Shiloni E, Vetto JT, Seipp CA, Simpson C, Reichert CM. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer New Engl J Med 313 : 1485, 1985
32. Rosenstein M, Yron I, Kaufmann Y, Rosenberg SA : Lymphokine-activated killer cells : lysis of fresh syngeneic natural killer-resistant murine tumor cells by lymphocytes cultured in interleukin 2 Cancer Res 44 : 1946, 1984
- 33 Shirai M, Kagawa H, Watanabe S, Nishioka M Induction of lymphokine-activated killer(LAK) activity by recombinant interleukin 2 in patients with hepatocellular carcinoma Acta Hepatol Jap 27 : 1703, 1986
- 34 Shu S, Fonseca LS, Kato H, Zbar B Mechanisms of immunological eradication of a syngeneic guinea pig tumor participation of a component(s) of recipient origin in the expression of systemic adoptive immunity. Cancer Res 43 : 2637, 1983
35. Takai N, Tanaka R, Yoshida S, Hara N, Saito T : In vivo and in vitro effect of adoptive immunotherapy of ex-

- perimental murine brain tumors using lymphokine-activated killer cells, *Cancer Res* 48 : 2047, 1988
36. Vujanovic NL, Herberman RB, Maghazachi AA, Hiserodt JC : Lymphokine-activated killer cells in rats. III. a simple method for the purification of large granular lymphocytes and their rapid expansion and conversion into lymphokine-activated killer cells *Exp Med* 167 : 15, 1988
37. Vose BM, Ferguson R, Moore : Mitogen responsiveness and inhibitory activity of mesenteric lymph node cells. Conditioned medium containing T cell growth factor reverse suppressor function. *Cancer Immunol Immunother* 13 : 105, 1982
38. Wanebo HJ, Pace R, Hargett S, Katz D, Sando AJ : Production of and response to interleukin-2 in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. *Cancer* 57 : 656, 1986
39. Yanelli JR, Thurman GB, Mrowca-Bastin A, Penington CS, West WH, Oldham RK : Enhancement of human lymphokine-activated killer cell cytotoxicity and a method for increasing lymphokine-activated killer cell yields to cancer patients. *Cancer Res* 48 : 5696, 1988
40. Zarling JM, Bach FH, Kung PC : Sensitization of lymphocytes against pooled allogeneic cells. II. Characterization of effector cells cytotoxic for autologous lymphoblastoid cell lines *J Immunol* 126 : 375, 1981
41. Zembala M, Mytar B, Popiela T, Asherson GL : Depressed in vitro peripheral blood lymphocyte response to mitogens in cancer patients : the role of suppressor cells. *Int J Cancer* 19 : 605, 1977
-