

P-265 非小細胞肺癌におけるセンチネルリンパ節の腫瘍免疫抑制に関する研究

秋田大学医学部 外科学講座 呼吸器外科学分野

伊藤 学, 南谷 佳弘, 河合 秀樹, 齋藤 元, 今井 一博, 小川 純一

【背景】センチネルリンパ節（以下SLN）は原発巣からリンパ流とともに癌細胞が最初に到達するリンパ節である。SLNは、非SLNと比較して原発巣で産生される生理活性物質に、高濃度に暴露される。一方、癌細胞はさまざまな免疫抑制物質を放出して腫瘍免疫を抑制していることが知られている。そのためSLNは非SLNと比較して免疫抑制状態がより強く誘導されていると推察される。この研究では、非小細胞肺癌患者のSLNと非SLNにおける免疫学的差異を比較検討した。【方法】非小細胞肺癌患者のSLNを磁性体法により同定した。そして郭清したSLNと非SLNのDendritic cell（以下DC）数、CD4＋Tリンパ球数、CD8＋Tリンパ球数、TGFβ1濃度を測定した。またTUNEL法を用いて組織学的にSLN内DCのアポトーシスを検討した。【結果】SLNは非SLNと比較して、DC数、CD4＋Tリンパ球数が減少していたが、CD8＋Tリンパ球数は減少していなかった。SLNのTGFβ1濃度は非SLNと比較して高かった。SLNではDCのapoptosisが多く観察され、SLNでのDCの減少はapoptosisによることが示唆された。さらに正常リンパ節浮遊液の培養実験で、TGFβ1はDC、CD4＋Tリンパ球のapoptosisを誘導した。TGFβ1により誘導されたDC、CD4＋Tリンパ球のapoptosisはTGFβ1の抑制剤DAN-Fc chimeraで抑制された。【結論】以上から、非小細胞肺癌の原発巣で産生されるTGFβ1によりSLNのDCがapoptosisに陥り、腫瘍免疫が抑制されている可能性が示唆された。

P-267 日本人由来の悪性胸膜中皮腫細胞株の樹立と解析

¹愛知県がんセンター研究所 分子腫瘍学部, ²愛知県がんセンター呼吸器内科, ³名古屋大学医学部 呼吸器外科

福井 高幸^{1,3}, 宇佐美 範恭³, 谷口 哲郎^{1,3}, 佐藤 尚他^{1,3}, 横井 香平³, 樋田 豊明², 関戸 好孝¹

【背景】悪性胸膜中皮腫（MPM）は治療抵抗性で予後不良な胸膜疾患であり、過去のアスベスト使用に伴い日本において今後患者数の増加が予想されている。このためMPMに対する有効な治療戦略を確立する上でMPMの生物学的特性の理解が望まれている。一般に腫瘍の生物学的特性を解明し、新たな治療戦略の評価を行う上で細胞株は重要なツールであるが、現在利用可能なMPM細胞株は少なく、特に日本人由来では数種類の報告があるのみである。【結果】今回我々は日本人MPM患者由来の4株のMPM細胞株（ACC-MESO-1, ACC-MESO-4, Y-MESO-8A, Y-MESO-8D）を樹立した。Y-MESO-8AとY-MESO-8Dは1人の2相型MPM患者由来である。樹立した細胞株を用いてがん関連遺伝子の遺伝子解析を行った結果、MPMにおける腫瘍抑制遺伝子であるNF2の変異がACC-MESO-1に認められ、p16^{INK4A}/p14^{ARF}は4株すべてでホモザイグス欠失していた。これらの遺伝子は既存の6株のMPM細胞株（NCI-H28, NCI-H290, NCI-H513, NCI-H2052, NCI-H2373, MSTO-211H）でも高頻度に異常を示した。一方、TP53, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, HER2に変異は認めなかった。SV40はすべての細胞株で検出されなかった。Y-MESO-8AとY-MESO-8Dの形態学的、生物学的相違の原因を検索するためにマイクロアレイ解析を行い、2株の間で発現量の異なる遺伝子を同定した。

【結語】MPMの解析に有用な日本人由来MPM細胞株4株を樹立した。Y-MESO-8AとY-MESO-8Dは2相型MPMの有用な解析モデルになりうると思われる。

P-266 肺癌細胞に対するNK細胞感受性の解析

産業医科大学 第二外科

馬場 哲郎, 重松 義紀, 福山 隆, 永田 好香, 水上 真紀子, 宗 哲哉, 市来 嘉伸, 菅谷 将一, 浦本 秀隆, 宗 知子, 野添 忠浩, 花桐 武志, 杉尾 賢二, 安元 公正

【はじめに】Natural Killer cell（NK細胞）は、標的細胞のHLA class I発現によって自己と非自己を識別し、HLA発現を欠失する癌細胞はNK細胞により障害を受けると考えられる。肺癌ではしばしばHLA class Iの発現異常がみられる。HLA class Iの発現を欠失する肺癌細胞株を用いてNK細胞からの障害性について解析した。【方法および結果】HLA class I発現を欠失する肺癌細胞株E522LおよびC831Lは、遺伝子解析でHLA class Iの軽鎖であるβ2-microglobulin（β2-m）の異常を認め、いずれの細胞株もwild type β2-m遺伝子導入によってHLA class I発現が回復した。同症例より誘導したCTLは、HLA class Iの発現を回復した癌細胞株に対してのみ細胞障害性を示し、親株は認識しなかった。一方、NK細胞障害の解析では、E522LはNK細胞障害に対し高感受性を示し、C831Lは抵抗性を示した。いずれの細胞株もHLA発現を再発現させることで、NK細胞障害は低下した。E522LとC831Lでは、NK細胞の活性化ligandであるMHC class I chain related molecule A/B（MICA/B）の細胞表面発現で差が見られ、NK細胞障害抵抗性を示すC831LではE522Lと比較してMICA/B発現が低下していた。【まとめ】癌細胞は、宿主の免疫監視から逃れるために様々なメカニズムを有しており、HLA class I発現を欠失する癌細胞の中にはNK細胞障害に対しても抵抗性を示す癌細胞が存在する。NK細胞の活性化ligandであるMICA/Bの発現の有無が、その抵抗性を示すひとつの原因であると思われる。

P-268 インターロイキン-2（IL-2）は肺胞水分クリアランスを亢進させる

¹金沢医科大学 呼吸器外科, ²金沢医科大学 生理機能制御学（生理学2）

杉田 真¹, 前田 寿美子¹, 芝本 利重², 佐川 元保¹, 佐久間 勉¹

【背景・研究目的】肺胞腔は生体にとってガス交換の場として重要であると同時に、呼吸器系の免疫防御の最前線であり、さらには、肺全体の水分バランスに重要な役割を担っている。本研究の目的は、免疫防御機構の中心的役割を担うインターロイキン-2（IL-2）が肺胞上皮細胞の水分輸送能に及ぼす影響を研究した。【方法】ラットより心肺をen blocで摘出し、5%アルブミンを含む生理食塩水2mlを肺胞内に投与後、純酸素、37℃で肺を膨張させた。1時間後に注入液を採取し、アルブミン濃度の変化より肺胞上皮細胞の水分輸送能を肺胞水分クリアランスとして測定した。第一に、IL-2（イムネース：100IUから20000IU）を気道内に投与し、肺胞水分クリアランスを測定した。第二に、IL-2とβアドレナリン受容体刺激薬との相乗効果、さらに、プロプラノロール（βアドレナリン受容体拮抗薬）による抑制効果の有無を検討した。第三に、アミロライド（Naチャンネル阻害薬）による抑制効果の有無を検討した。【結果】ラット気道内に10000IU以上のIL-2を投与すると、肺胞水分クリアランスが有意に亢進した。テルブタリンとIL-2には相乗効果を認めなかった。プロプラノロールはIL-2投与によって亢進した肺胞水分クリアランスに対して抑制作用を認めなかった。アミロライドは、IL-2による肺胞水分クリアランスの亢進作用を部分的に抑制した。【結語】本研究結果は、免疫防御機構の中心的役割を持つIL-2が肺胞上皮細胞の水分輸送能を有意に亢進させ、この機序は、β受容体に非依存性であり、Naチャンネルに部分的に依存することを示唆する。