

P-17 補中益気湯の肺癌患者の QOL 及び免疫能に対する効果の検討

大阪医科大学 第一内科

○後藤 功，芥川 茂，福田泰樹，楨野茂樹，椎間ちさ，岩井順子，星 穰，Min Kyong Yob

治療後の安定した原発性肺癌患者を対象に，補中益気湯の QOL 及び免疫能に対する効果を，観察期間を 4 週間，治療期間を 4 週間として，QOL 評価表およびリンパ球サブセットで検討した。7 例の登録例のうち 3 例が脱落し，QOL 評価表で確認できた 3 症例のうち 1 例で有効例が見られた。リンパ球サブセットでは 7 例中 6 例で naive/memory 比の低下が見られたが，補中益気湯を投与した 4 症例全てで naive/memory 比は増加し，平均で 0.086 から 0.338 と 3.9 倍の増加が見られ，CD4 陽性 T 細胞系の免疫能の改善が認められた。補中益気湯は，加齢，担癌，または肺癌治療により低下した免疫能の改善という点で投与を検討すべき薬剤であると考えられた。

P-18 CD40 リガンド遺伝子及び IFN γ 遺伝子導入肺癌細胞による生体内での抗腫瘍免疫の誘導

名鉄病院 呼吸器科¹⁾，名古屋大学 第一内科²⁾，名古屋大学 予防医療部³⁾，岐阜社会保険病院⁴⁾

○野口雅弘¹⁾，今泉和良²⁾，川部 勤²⁾，堀尾芳嗣²⁾，若山尚⁴⁾，原 徹²⁾，橋本直純²⁾，関戸好孝³⁾，長谷川好規²⁾，下方 薫³⁾

(背景と目的) 癌の免疫治療を考える上で，生体内で有効な抗腫瘍免疫を誘導することが重要である。CD40 リガンド(以下 CD40L)は，主として活性化 T 細胞上に発現し，抗原提示細胞上の CD40 と結合することにより抗原提示細胞を活性化させ，細胞性免疫の誘導に重要な役割をはたしている。また，IFN γ は代表的な Th1 サイトカインであり，抗原提示細胞の活性化にとって重要な補助因子であることが知られている。今回，in vivo における抗腫瘍免疫の誘導における CD40 リガンド(CD40L)と IFN γ の相乗効果について検討するため，それぞれを遺伝子導入，発現させた Lewis 肺癌細胞 (3LLSA-CD40L 及び 3LLSA-IFN γ) を C57BL/6 マウスに接種し野性株 Lewis 肺癌に対する免疫の誘導について検討した。(結果) 3LLSA-CD40L と 3LLSA-IFN γ を C57BL/6 マウスに混合接種すると同時に接種した同側の野性株細胞及び 4 週後に対側に接種した野生株細胞の増殖が 3LLSA-CD40L を単独に接種した場合に比べ有意に強く抑制された。腫瘍特異的な CTL 活性の誘導も同様に増強がみられた。(考察) CD40L 遺伝子導入肺癌細胞による生体内での抗腫瘍免疫の誘導は IFN γ 導入肺癌細胞と組み合わせることにより肺癌に対するより強力な免疫療法となり得る可能性がある。

P-19 肺癌癌性胸・腹水に対する自己活性化リンパ球による局所免疫療法の検討

久留米大学 医学部 外科

○林 明宏，唐 宇飛，高森信三，光岡正浩，三輪啓介，福永真理，山名秀明，白水雄

我々は食道癌等の固形癌を用いて，生体外で自己癌細胞抗原とリンパ球との混合培養により，癌細胞特異的 cyto-toxic T-lymphocytes (CTL) が誘導されることを確認し臨床応用を試みてきた。今回，肺癌癌性胸水・腹水症例，5 例に対し，自己活性化リンパ球による局所免疫療法を施行したのでその方法および結果を報告する。【対象と方法】癌性胸・腹水を有する原発性肺癌切除不能例あるいは切除後再発症例 5 例(腺癌 4 例，小細胞癌 1 例)において，胸・腹水中の癌細胞と tumor infiltrating lymphocytes (TIL) 細胞を Ficoll-paque Plus で分離した後に，TIL 細胞は IL-2 100unit/ml にて 37°C，5%CO₂ 条件下で約 2~3 週間の培養し CTL の誘導を行った。培養リンパ球の性状や活性などの諸検査後に患者の胸腔・心嚢内・腹腔内に投与した。5 症例において本治療を 3~11 回施行した。なお，5 例中 3 例は本治療前に何らかの化学療法あるいは放射線治療が施行されていた。【結果】施行した 5 例中 2 例で CD8+ dominant の自己癌細胞に特異的 CTL が誘導された。2 例で胸水中の癌細胞の陰性化がみられたが，胸水の減少や胸膜播種病巣の縮小には至らなかった。2 例で治療後の血清 CEA の低下を認め，うち 1 例では癌性心タンポナーデに対して心嚢内投与により著効が認められ，癌性胸腹膜炎発症後 13 カ月の生存が得られた。【結語】TIL を用いた自己活性化リンパ球の局所投与による免疫細胞療法のみでの肺癌癌性胸・腹水のコントロールは不完全であり，今後は全身的・局所的抗腫瘍剤等の併用により，さらなる抗腫瘍効果と患者の PS や QOL の改善が期待される。

P-20 分泌型 gp96 融合蛋白質(gp96-Ig)による免疫遺伝子療法の基礎的検討

北海道大学 第一内科

○山崎浩一，品川尚文，白間信行，横内 浩，福元伸一，若林 修，原田敏之，小島哲弥，大泉聡史，本村文宏，小倉滋明，秋田弘俊，西村正治

【背景】癌細胞に特異的に発現する腫瘍抗原は癌治療の標的分子の一つと考えられる。肺癌領域においても腫瘍抗原および抗原ペプチドがいくつか同定され，臨床試験に入りつつある。一方熱ショック蛋白質 gp96 は小胞体内に存在し，抗原ペプチドの MHC class I 分子への受け渡しに関係している。また腫瘍細胞から精製された gp96 は，腫瘍細胞内の抗原ペプチドを保持し，ワクチンとして有効であることが報告されている。従って gp96 の利点は，腫瘍抗原を同定する step を skip して，癌の治療に応用できることである。さらに我々は，以前 gp96 cDNA の coding region から小胞体への retention signal，KDEL を除きマウス IgG1 の Fc portion を hybrid させることにより分泌型 gp96 融合蛋白質 (gp96-Ig) 遺伝子を作成し，さらに分泌型 gp96-Ig 遺伝子導入による癌拒絶および免疫原性の増加について報告した。

【目的】今回我々は分泌型 gp96-Ig 遺伝子の免疫遺伝子治療への応用の可能性について検討した。

【方法】マウス肺癌細胞 LLC (10⁶) またはリンパ腫細胞 E.G7 (2×10⁶) を C57BL/6 マウスの右側皮下に移植し，day 3 から分泌型 gp96-Ig 遺伝子導入 LLC (LLC-gp96-Ig) または E.G7 (E.G7-gp96-Ig) を左側皮下に注射して母細胞の腫瘍増殖速度を測定した。さらに LLC の系では IL12 および GM-CSF 遺伝子導入 LLC (LLC/IL12 および LLC/GM) の効果と比較検討した。

【結果】LLC および E.G7 のいずれの系においても，分泌型 gp96-Ig 遺伝子導入腫瘍細胞は，移植された野生型の母細胞の増殖を有意に抑制した。LLC-gp96-Ig による効果は，LLC/IL12 とほぼ同程度であり，LLC/GM よりも優れていた。なお，LLC-gp96-Ig と，LLC/IL12 または LLC/GM の併用では相乗効果を認めなかった。

【結論】分泌型 gp96 融合蛋白質 (gp96-Ig) 遺伝子導入は分子標的治療および癌免疫療法の新たな strategy になると考えられた。