

P-514 Death Receptor を介したアポトーシス誘導系を併用した癌化学療法の基礎的研究

筑波大

沖 明典, 角田 肇, 市川喜仁, 吉川裕之

【目的】Fas, TNF-R1, TRAIL-R1/R2は TNF receptor superfamily に属する Death receptor であり, これらを介したシグナルの伝達で強力なアポトーシスが誘導されることはよく知られている. 今回このアポトーシス誘導系を併用した新たな癌化学療法の可能性を検討した.

【方法】当科で新たに樹立した子宮頸癌由来細胞株3株および子宮体癌由来細胞株5株を用い, それぞれの Fas, TNF-R1, TRAIL-R1/R2の発現を flow cytometry で確認した. また Death ligand である Fas L, TNF- α , TRAIL と既存の6抗癌剤 (CDDP, CPT11, 5-FU, TXL, ADM, ETP) を単剤・併用で接触させ, 感受性検査を行った.

【成績】Death receptor は TRAIL-R1/R2のみ子宮頸癌由来の3株で弱発現であったものの, 全ての細胞株で発現していた. しかしながら Death ligand 単剤の添加ではアポトーシスは誘導されなかった. また単剤では細胞死が誘導されない濃度の抗癌剤と Death ligand を組み合わせると細胞死が誘導され, 特に CPT11では8株中7株で全ての Death ligand との併用効果が認められた. 併用効果の弱い株を更に検討した結果, Death receptor に結合してシグナル伝達に重要なアダプター分子の一つである FADD の発現がほとんど無く, この発現減弱によりアポトーシスシグナルの伝達が阻害されているものと考えられた.

【結論】現在のところ副作用が強く臨床応用は難しいとされているが, 今後の更なる研究によって Death receptor によるアポトーシス系を併用することで, 抗癌剤, 特に CPT11における抗腫瘍効果の増強がもたらされる可能性が示唆された.

P-515 婦人科癌患者血中におけるテロメラーゼ陽性上皮細胞検出の試みとその有用性

金沢大

田中政彰, 京 哲, 金谷太郎, 谷田部典之, 中村充宏, 毎田佳子, 王 卓, 井上正樹

【目的】テロメラーゼ活性は悪性腫瘍に特異的である. 転移の過程で原発巣より血中に遊離する悪性細胞をテロメラーゼ活性を利用して検出する系を確立し, これが病態把握, 予後判定にどのように利用できるかを調べた.

【方法】上皮細胞特異的に接着するポリスチレンビーズ (coated with mAb Ber-EP4) を用い, 患者血液中に浮遊する上皮細胞を回収し, この細胞群のテロメラーゼ活性を測定した. テロメラーゼ活性は Fluorescence-based TRAP 法にて定量化した.

【成績】種々の数の SW480細胞を正常血液5ml (単核球 10^7 個を含む) 中に加えた予備実験では 10^3 個の SW480細胞が存在すれば活性の検出が可能であった. 検体は悪性婦人科腫瘍をもつ患者21名, 健常婦人20名より採取した. 健常婦人群においては全例が20TPG 以下のテロメラーゼ活性を示した. 患者群において4例 (19%) が20TPG 以上のテロメラーゼ活性を示し, この4例全てが進行癌であった. 4例のうち治療に反応し病巣の消失した3例は腫瘍マーカーと同様にそのテロメラーゼ活性も治療とともに低下, 正常化した. 4例のうち1例は腫瘍マーカーを持たずテロメラーゼ活性のみが陽性であった. ビーズに付着した細胞が腫瘍細胞であることは細胞診にて確認した.

【結論】ビーズを用い患者血液中の上皮性悪性細胞を回収, テロメラーゼ活性を測定する方法は, 腫瘍マーカーと同様に治療効果の判定に有用であった. また, 腫瘍マーカーを持たない症例においても病態把握に有用な新しいマーカーとなる可能性を示した. 今後, 腫瘍の再発においてどの程度の感度があるのかを検討する必要があると思われる.

P-516 担癌家兔の原発病巣に対する cyclic plasma perfusion の効果

大阪市立大

玄 裕之, 吉田裕之, 角 俊幸, 石河 修, 荻田幸雄

【目的】これまで癌悪液質の病態改善に cyclic plasma perfusion (CPP) が有用であることを本学会にて報告してきた. 今回, CPP の腫瘍への影響を検討したので報告する.

【方法】16羽の家兔を2群にわけ, 一方は non-coated charcoal を含む吸着回路にて CPP を施行し (PP 群; n=8), 他方は含まない回路で CPP を施行した (SP 群; n=8). 10日毎に体重, 腫瘍径を測定し, さらに腫瘍組織も採取し TUNEL 法, DNA laddering により apoptosis の検出を検討した. さらに, apoptosis 関連因子の発現も検討した.

【成績】SP 群では進行性の体重減少を認め40日目には 0.43 ± 0.17 に達したが, PP 群では 0.87 ± 0.32 と有意に体重減少が抑制された ($p < 0.05$). 腫瘍径も SP 群では40日目に 6.12 ± 1.2 cm まで増大したが, PP 群では 3.65 ± 1.2 cm と有意に腫瘍の増大が抑制された ($p < 0.05$). さらに, SP 群で apoptosis はほとんど検出されなかったが, PP 群では30日目より認められ40日目に TUNEL 法陽性細胞は $32.6 \pm 5.0\%$ と有意に増加していた ($p < 0.05$). apoptosis 関連因子である Bax と Bcl-2 の発現を Western blot analysis にて検討したところ20日目以降の PP 群で有意に Bax が強く発現していた ($p < 0.05$). また, Kaplan-Meier 法による生存曲線から2群間の予後を比較したところ, PP 群が有意に予後良好であった ($p = 0.042$).

【結論】CPP は癌悪液質の病態改善だけでなく, 腫瘍の増殖を抑制し予後を改善する可能性が示唆された.