

P2-19-18 V α 24 インバリエント NKT 細胞の活性化により樹状細胞における IL-12/23 産生バランスが制御される

埼玉医大

鈴木元晴, 梶原 健, 岡垣竜吾, 板倉敦夫, 石原 理

【目的】最近, Th17 細胞が卵巣がん組織に集積することが明らかにされている. Th17 細胞は, IL-23 により増殖するとともに炎症反応を促進して細胞性免疫応答を抑制するが, IL-12p70 によって Th1 に分化して抗腫瘍免疫応答を促進する. これら逆の作用を示す IL-12p70/23 のバランスを制御することにより, 難治性の卵巣がんに対する免疫応答を効率よく誘導することが可能となる. 本研究は, ヒト iNKT 細胞と樹状細胞(dendritic cell: DC)の相互作用による IL-12p70/23 バランス制御, およびこの制御機構を解明することを目的とした. 【方法】ヒト末梢血単核球より iNKT 細胞を高速自動セルソーターにより精製分離した. これと成熟刺激を加えた DC を共培養して, DC によって産生されるサイトカインを ELISA 法, リアルタイム PCR により評価した. 【成績】iNKT 細胞は, 活性化を通して DC における IL-12p70 産生を促進 (9.14 倍) したが, IL-23 産生を抑制した (0.22 倍). iNKT 細胞の産生する IFN- γ , IL-4, IL-13 は synergistic に作用して DC における IL-12p35 発現を上昇 (200 倍以上) させた. 一方, iNKT 細胞由来の IL-4, IL-10, IL-13 は, IFN- γ によって誘導される IL-23p19 発現を抑制 (0.1 倍以下) した. 【結論】iNKT 細胞は, Th1/2 サイトカインを産生することで IL-12p70/IL-23 バランスを制御する. iNKT 細胞の活性化は, 免疫抑制状態にある卵巣がんの腫瘍微小環境を改善し, 抗原特異的免疫応答を効率よく誘導しうる.

P2-19-19 卵巣癌において NF- κ B 活性化は IL6 を介して免疫抑制を誘導し, その抑制状態は NF- κ B 阻害剤により解除される慶應大¹, 慶應大先端研細胞情報部門²西尾 浩¹, 岩田 卓¹, 藤井多久磨¹, 西尾咲子¹, 大野暁子¹, 平尾薫丸¹, 村上 功¹, 塚崎克己¹, 藤田知信², 河上 裕², 青木大輔¹, 吉村泰典¹

【目的】卵巣癌患者では様々な機序により免疫抑制が生じているが, 今回, その一つの機序として NF- κ B の活性化が免疫抑制サイトカイン IL6 の高産生を誘導する系に着目した. IL6 高産生の卵巣癌細胞株を移植したモデルマウスを用いて, マウス体内で IL6 の亢進が樹状細胞 (DC) の T 細胞活性を抑制するか, また T 細胞の機能を抑制する骨髄由来抑制細胞 (MDSC) が誘導されるか検討し, さらに NF- κ B 阻害剤 (DHMEQ) でそれらの解除が可能かを解析した. 【方法】(1) IL6 高産生株であるヒト卵巣癌細胞株 OVCAR3 を皮下移植したヌードマウスに, 移植後 8 日目より DHMEQ を連日腹腔内投与し, 腫瘍体積と血清中の IL6 濃度を測定した. (2) 移植後 21 日目にマウスの脾臓より DC を分離し, T 細胞と共培養して T 細胞の IFN γ 産生能測定試験 (MLR) を行った. (3) 腫瘍浸潤 MDSC を分離し, T 細胞機能抑制因子である arginase の発現を real time PCR 法により測定した. 【成績】(1) 移植後の腫瘍体積と血清 IL6 の濃度は比例し, 移植後 21 日目の血清 IL6 の平均濃度は DHMEQ 投与群で 5842pg/ml, 非投与群で 9801pg/ml と投与群で有意に低下した ($P < 0.01$). 両群間で腫瘍体積の差は認めなかった. (2) T 細胞の IFN γ 産生量は非担癌マウスの DC を用いた場合は 910pg/ml であったが, 担癌マウスの DC では 290pg/ml と低下し, DHMEQ を投与した担癌マウスでは 728pg/ml と有意な回復を認めた ($P < 0.05$). (3) 腫瘍内の MDSC の浸潤数も arginase の発現も投与群では非投与群の 45% に抑制されていた. 【結論】卵巣癌モデルマウスでは, NF- κ B の活性化による IL6 高発現により DC の T 細胞活性の低下, 更に MDSC の誘導などの免疫抑制が生じているが, NF- κ B 阻害剤はその解除に有用である.

P2-19-20 卵巣癌癌性腹膜炎モデルに対する mTOR 阻害剤を用いた至適併用化学療法の探索鳥取大¹, 鳥取大がんセンター²板持広明¹, 野中道子¹, 佐藤誠也¹, 上垣憲雅¹, 浪花 潤¹, 佐藤慎也¹, 島田宗昭¹, 大石徹郎¹, 寺川直樹¹, 原田 省¹, 紀川純三²

【目的】上皮性卵巣癌において, 細胞の生存シグナル伝達経路である Akt/mTOR 経路の活性化がしばしば観察され, 治療標的として注目されているとともにその抗癌剤抵抗性への関与が示唆されている. そこで本研究では, 卵巣癌癌性腹膜炎モデルに対する mTOR 阻害剤と抗癌剤との併用療法の有効性を明らかにしようとした. 【方法】卵巣漿液性腺癌由来細胞株 6 株 (KF, KOC-2S, SK-OV-3, SHIN-3, TU-OS-3, TU-OS-4) を用いた. mTOR 阻害剤であるラパマイシン (Rap) と抗癌剤との併用効果を Median effect 法にて検索した. 薬剤添加後のアポトーシスを Annexin V 染色で検討するとともに, c-Jun, Bcl-2, Bcl-xL および Caspase9 蛋白発現を Western blot 法で検索した. 次に, KF および SK-OV-3 をヌードマウス腹腔内に注入して卵巣癌癌性腹膜炎モデルを作成した. 薬剤を腹腔内投与し治療効果を比較検討した. 【成績】Rap と抗癌剤との併用効果の検討では, エトポシド (VP-16) で 6 株中 5 株に, ドキソルビシンで 4 株に, イリノテカン活性体である SN-38 で 2 株に相乗作用が得られたものの, シスプラチンで 5 株に, パクリタキセルで 4 株に, ゲムシタビンで 3 株に拮抗作用がみられた. また, Rap と VP-16 との併用添加により, リン酸化 c-Jun 蛋白発現の増加と Bcl-xL 蛋白発現の抑制が観察されるとともに, 著明なアポトーシスが誘導された. KF および SK-OV-3 を用いた両癌性腹膜炎モデルにおいて, Rap と VP-16 との併用投与群の生存率は無投与対照群および単剤投与群に比して有意に高かった. 【結論】上皮性卵巣癌に対する Rap と VP-16 との併用療法の有効性が示唆された.