

P1-8-4 ハーセプチンを併用した卵巣癌に対する新たな細胞免疫療法の可能性

愛媛大

田中寛希, 那波明宏

【目的】TrastuzumabはAntibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)を作用機序とし、そのeffector細胞は主にNK細胞と考えられている。ADCCの作用機序において治療抵抗性を示した際、必ずしも細胞表面抗原の発現低下によるものではなく、そのeffector細胞の数や機能の低下に原因が求められる場合もある。今回、新たに作成したADCC担当effector細胞を併用する卵巣癌に対する細胞療法の可能性を検討した。【方法】免疫グロブリンFc部分に対する結合能を高めたCD16分子とCD3 ζ 分子を結合させたキメラ型受容体(cCD16-CD3 ζ)遺伝子を新たに作成し、レンチウイルスベクターを用いて末梢血T細胞に遺伝子導入し(cCD16 ζ -T細胞)ADCC effector細胞としての有用性を細胞傷害活性試験にて検討した。【成績】cCD16 ζ -T細胞は、その細胞表面にCD16を高頻度に発現し、IL-2存在下に容易に拡大培養出来た。cCD16 ζ -T細胞は、Trastuzumab存在下に卵巣癌細胞に対して、細胞傷害性脱顆粒と炎症性サイトカイン産生を介してADCC発揮し殺細胞効果を示した。この抗腫瘍効果は、effector細胞数及び抗体濃度に依存性であった。【結論】臨床において、ADCCを作用機序とする抗体療法の効果は、反復する抗がん剤治療に続発するリンパ球減少に起因したNK細胞を主体とするeffector細胞の減少や、ADCC自体に起因するeffector細胞の疲弊で減弱する。加えてNK細胞自体は、ADCC活性発揮後は分裂増殖しない(Ochi F et al. Cancer Immunol Res. 2014)。我々の作成したcCD16 ζ -T細胞を用いた細胞免疫療法は、卵巣癌治療において、Trastuzumabの有効性を高め、その可能性を広げることが期待される。

**P1-8-5** ヒト卵巣癌細胞株を用いた担癌マウスにおける腹膜播種の5-aminolevulinic acidによるphotodynamic diagnosisおよびphotodynamic therapyの検討

名古屋大

勅使河原利哉, 水野美香, 関谷龍一郎, 三井寛子, 鈴木史朗, 梶山広明, 柴田清住, 吉川史隆

【目的】Photodynamic therapy (PDT)は体内に増感剤を投与し、標的となる腫瘍組織に励起波長を照射することで活性酸素を発生させ癌細胞を選択的に死滅させる治療法である。5-aminolevulinic acid (ALA)は光感受性をもつprotoporphyrin IX (PpIX)の前駆物質である。Photodiagnosis (PDD)では腫瘍に励起光を照射した際の腫瘍からの蛍光発色を診断に用いる。卵巣癌手術時のPDD併用により、微小な播種の診断がstagingをより正確にし、腫瘍の完全切除の補助となることで治療成績の向上に期待ができる。【方法】ヒト卵巣癌細胞株を用いてALA投与後の細胞内へのPpIXの集積、ALA-PDTによる殺細胞効果、Annexin V・PIによるapoptosisの解析を行う。SKOV-3をヌードマウスの腹腔内に投与した播種モデルを用い、ALA-PDD, PDTの有効性の検証を行った。ALAを腹腔内に投与し3時間後に開腹しPDDで確認、摘出腫瘍の病理診断と照合した。PDT施行24-72時間後に腫瘍を摘出HE染色、Tunel染色を施行。ALA-PDT群とコントロール群で生存率を検討。また抗癌剤耐性株を用い比較検討した。【成績】ALAのin vitro実験でALA濃度、照射時間依存性にcell viabilityの低下を認め、動物実験では治療群がコントロール群と比べ有意な生存期間の延長を認めた。また、治療効果にapoptosisの関与がみられた。【結論】ALA-PDD, PDTが卵巣癌の診断・治療に有効であることが示唆された。しかし成績に細胞株による違いを認め、治療法としての確立のため、PDTの殺細胞効果の機序解明や増強剤の併用などのさらなる検討が望まれる。

P1-8-6 卵巣がんにおけるPAI-1(プラスミノゲン活性化抑制因子1)の発現の検討とその阻害剤の抗がん治療への可能性の検討

大阪大

中塚えりか, 澤田健二郎, 中村幸司, 吉村明彦, 木瀬康人, 澤田育子, 戸田有朱香, 馬淵誠士, 木村 正

【目的】plasmin activator inhibitor 1 (PAI-1)は線溶系を抑制するポリペプチドの一つであるが、いくつかの癌種において、その高発現と予後との関連が報告されている。しかし、その癌の進展における役割について不明な点が多い。そこで、血栓症の併発が多い卵巣がんにおいて、PAI-1の発現を検討し、さらに開発中の新規阻害剤を用いてその抗腫瘍効果を検討した。【方法】当院で手術を行った卵巣がん症例21例の組織切片を用いてPAI-1を免疫染色し、その予後に与える影響、血栓症に与える影響を検証した。さらに卵巣がん細胞株におけるPAI-1の発現をWestern Blotで検討し、発現陽性細胞SKOV3ip1に対して、開発中の新規PAI-1阻害剤IMD-4482を用いその効果を検証した。【成績】卵巣がん組織において、PAI-1は71%(15/21)で強発現を認めた。組織型による差はなかった。検討した正常卵巣3例では発現を認めなかった。強発現例において、4例(27%)に深部静脈血栓症を認めた。卵巣細胞株において、6種中、3種にPAI-1の発現を認めた。陽性株SKOV3ip1にIMD-4482を投与したところ、ウロキナーゼ活性が亢進する一方で、その増殖能は有意に抑制された(IC50; 10 μ M)。一方で陰性株OVCAR-3ではそのような効果は認めなかった。【結論】PAI-1は卵巣がんの約7割に高発現し、その1/4で血栓症を併発しており、担癌患者の凝固能への関与が示唆された。PAI-1阻害剤は細胞増殖抑制を示し、治療標的としての可能性を提示した。