

研究区分	一般共同研究	
研究課題	抗がん剤において産生誘導されるケモカインの同定と病態生理学的役割の解析	
研究代表者	所属・職名・氏名	福井大学医学部・教授・中本安成
研究分担者	所属・職名・氏名	福井大学医学部・大学院生・内藤達志
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	<p>複数の抗がん剤を担がんマウスに投与すると、癌組織への白血球浸潤・免疫反応の増強が認められることが報告されている。しかし、その分子・細胞レベルでの機構についてはいまだ不明な点が多い。本研究では腫瘍を皮下接種したマウスに抗がん剤を投与し、腫瘍部位に誘導される白血球や腫瘍細胞の変化、産生されるケモカインの同定と機能解析を行うことによって、最終的に抗がん剤による免疫賦活化過程に重要な役割を果たしている機構やケモカインを標的とした治療法の開発を目指す。</p>	
【研究内容・成果】	<p>方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) BALB/c マウスの皮下にマウス肝がん細胞株 (BNL 1ME A. 7. R. 1、以下 BNL) を接種し、一定の腫瘍容量となった時点で抗がん剤シクロフォスファミド (以下 CTX) を腹腔内投与し、抗腫瘍効果の得られる CTX 容量を決定する。 2) T 細胞を欠いたヌードマウスを用いて 1) と同様の実験を行い、CTX の抗腫瘍効果を確認する。 3) 1) と同様の実験を行い、CTX 投与 1 日後および 13 日後に、抗 CD4 抗体 (GK1.5) または抗 CD8 抗体 (53.6.7) を腹腔内投与し、CD4 または CD8 陽性細胞の関連を検討する。 4) 1) と同様の実験を行い、CTX 投与一定期間後に腫瘍および所属リンパ節を採取し、フローサイトメトリーによる浸潤細胞の解析、mRNA の解析を行う。 5) 腫瘍が消失した野生型マウスに BNL および colon26 大腸癌細胞株を再接種し、BNL に対する腫瘍特異的な免疫の成立を確認する。 <p>成果</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) CTX 150 mg/kg の腹腔内投与により著明な抗腫瘍効果が得られ、66.7%で腫瘍は完全消失した。それ未満では腫瘍の消失を認めず、ヒトへの外挿を考慮し CTX 投与量を 150 mg/kg に決定した。 2) ヌードマウスでは野生型と異なり、CTX 投与で腫瘍容量は一時的に減少したものの消失せず、全例で再度増大した。 3) CD4 陽性細胞除去マウスでは腫瘍は全例で消失せずに再度増大した。一方 CD8 陽性細胞除去マウスでは腫瘍が消失し、未処置群との間に有意差はなかった。 4) CTX 投与後腫瘍内に細胞傷害顆粒膜蛋白 CD107a 陽性の CD4 陽性細胞が増加していた。CTX 投与後に CFSE でラベルした同種マウス脾臓細胞を養子移植したところ、脾細胞の分裂によらず早期より腫瘍内に CD4 陽性細胞の誘導が見られた。また、CTX の投与により腫瘍組織で種々のケモカインの mRNA の発現上昇を認めた。 5) 腫瘍が消失したマウスでは BNL の再接種を完全に拒絶した一方で、colon26 を接種した時には未処置マウスと同様の腫瘍増殖が認められた。 <p>以上より、CTX 投与により腫瘍内に早期より誘導される細胞傷害性 CD4 陽性細胞が、腫瘍特異的な免疫応答を引き起こし、抗がん剤に付加的な効果を与える可能性が示唆された。腫瘍内に CD4 陽性細胞が誘導される機序や腫瘍を傷害する機序に関しては今後更なる検討を予定している。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>雑誌 消化器内科 (科学評論社) 第 57 巻第 5 号 (2013 年 11 月発行) 治療法別の B 型肝炎再活性化の現状：内藤達志ほか</p>	
	<p>【学会発表】</p> <p>なし</p>	
	<p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	