

**P-1-33** 膵頭部癌切除例の予後と増殖因子受容体発現からみた新たな治療の可能性

上田重人<sup>1)</sup>, 初瀬一夫<sup>1)</sup>, 川原林伸昭<sup>1)</sup>, 永生高広<sup>1)</sup>, 緒方 章<sup>3)</sup>, 津田 均<sup>3)</sup>, 深柄和彦<sup>1)</sup>, 杉浦芳章<sup>2)</sup>, 望月英隆<sup>1)</sup>  
(防衛医科大学第1外科<sup>1)</sup>, 防衛医科大学第2外科<sup>2)</sup>, 防衛医科大学第2病理<sup>3)</sup>)

腫瘍分子標的治療のターゲットに増殖因子受容体 (EGFR, IGF1R) がなりうるかを検討【方法】膵癌治療切除78例中, EGFR, IGF1R 免染を施行した57例を対象, 癌浸潤部の細胞膜, 細胞質 EGFR, IGF1R2+以上を発現陽性と規定, 発現と予後への関与, 病理学的因子との相関を検討。臨床病理学的因子は性別, 年齢, 腫瘍径, 組織型等, 生存率を検討。【結果】PD36例, PPPD7例, TP14例, 門脈合切23例, 動脈合切9例, 5生率は27.8%, 5年以上生存13例, Stage I (2), II (1), III (18), IVa (16), IVb (20) の5生率は100%, 100%, 55.6%, 7.6%, 5%, EGFR 発現頻度は65%, 細胞膜陽性16%, 細胞質陽性60%, IGF1R 発現頻度は42%, 細胞膜陽性28%, 細胞質陽性14%, 細胞質 EGFR, 細胞膜 IGF1R 発現陽性は単変量解析で予後不良因子, 臨床病理学的因子では腫瘍径2cm超, 組織型高分化以外, RP+, PV+, PL+, A+, R+, n2, 3が予後不良因子, 多変量解析ではn2, 3, PV+, PL+が予後不良因子, 細胞質 EGFR 発現陽性は組織型, PV+, PL+と相関。【結論】膵頭部癌ではEGFR, IGF1R 発現頻度は高率で予後因子と相関もあった。

**P-1-34** 膵癌細胞におけるHER-2の発現とTrastuzumabによる抗腫瘍効果

木村健二郎, 澤田鉄二, 井上雅文, 六車一哉, 西原承浩, 山下好人, 山田靖哉, 前田 清, 大平雅一, 平川弘聖  
(大阪市立大学腫瘍外科)

【目的】Trastuzumabは, HER-2に対するヒト化抗体であり, 乳癌で25-30%にHER-2の過剰発現がみられ, 予後不良因子の一つであることが知られている。膵癌においても25-30%にHER-2の発現がみられると報告されている。今回われわれは, 膵癌細胞株 (SW 1990, CAPAN-1, Panc-1) におけるHER-2の発現およびTrastuzumabの抗腫瘍効果について検討を行った。【方法】HER-2の発現をフローサイトメトリーおよび免疫組織染色で検討した。Trastuzumabの直接的抗腫瘍効果をWST-8 assayで検討し, 抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) をCr release assayで検討した。【結果】SW1990, Panc-1で中等度, CAPAN-1で高度にHER-2の発現が認められた。Trastuzumabの直接的抗腫瘍効果はほとんど認めないのに対し, ADCCは, Trastuzumab: 100ng/ml, E/T ratio: 50の条件下で, SW 1990で26.2%, CAPAN-1で61.6%のcytotoxicityが認められた。【結論】HER-2過剰発現がみられる膵癌において, Trastuzumabの効果が期待できることが示唆された。

**P-1-35** 膵癌に対するヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋りポソームの抗腫瘍効果の検討

遠藤暢人, 長田拓哉, 山岸文範, 塚田一博  
(富山医科薬科大学第2外科)

【目的】膵癌の予後は悪く治療法は確立していない。ヒト膵癌細胞への, ヒトβ型インターフェロン遺伝子包埋りポソーム製剤 (IAB-1) の抗腫瘍効果を検討し, 更に異種移植モデルで抗腫瘍効果を評価した。【方法】細胞はAsPc-1, MIA PaCa-2, PANC-1の3種のヒト膵癌細胞を使用した。IAB-1投与によるβ型インターフェロン (IFN-β) 蛋白質の産生量をELISA法で測定した。抗腫瘍効果をWST-1法で測定した。細胞周期をFACSで解析した。ヌードマウスを用いた異種移植モデルを作成, IAB-1を腫瘍内投与し, 腫瘍径を計測した。【結果】すべての細胞において, IAB-1投与でIFN-β蛋白質の産生を確認した。同時に, IFN-β蛋白抵抗性細胞を含むすべての細胞に有意な抗腫瘍効果を示した。FACS解析では, IAB-1投与でS期の集積を認めた。異種移植モデルへのIAB-1腫瘍内投与で有意な腫瘍増殖抑制を認めた。【総括】ヒト膵癌細胞へのIAB-1投与で, IFN-β蛋白投与よりも高い抗腫瘍効果が得られた。また, 異種移植モデルへのIAB-1腫瘍内投与でも, 抗腫瘍効果を確認した。

**P-1-36** Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子導入による膵癌細胞の肝転移抑制効果

井上雅文, 澤田鉄二, 内間恭武, 島本里絵, 西原承浩, 山田靖哉, 山下好人, 八代正和, 大平雅一, 平川弘聖  
(大阪市立大学腫瘍外科)

【目的】膵癌の浸潤, 転移においてurokinase type-plasminogen activator (uPA) の関与を報告してきた。今回uPA活性の阻害蛋白であるPAI-1の遺伝子導入による膵癌細胞に及ぼす影響について検討した。(方法) 膵癌細胞株SW1990 (高肝転移) を用い, PAI-1 plasmid を lipofection 法にて導入し, ゲネテインにてlimitingを行い, PAI-1蛋白発現をELISA kitにて確認した。SW1990, Mock 対照, PAI-1導入細胞における培養上清中のuPA産生量, uPA活性, VEGF, TGF-β1産生量をELISA kitにて計測, さらにMTT assayによる増殖能, transwell double chamberによる浸潤能, 及びヌードマウスin vivoでの腫瘍形成増殖能, splenic injectionによる肝転移能の比較検討を行った。(結果) 遺伝子導入により培養上清中に約10倍のPAI-1過剰発現を認めた。導入株での培養上清中のuPA産生量, uPA活性に変化はなかったが, VEGF, TGF-β1の産生が抑制され, in vitroの増殖能は若干抑制されたが浸潤能には影響を認めなかった。導入株ではXenograftの増殖抑制及び肝転移能の有意な抑制を認めた。(結論) PAI-1遺伝子導入によりプロテアーゼ活性阻害による浸潤能の抑制は認めなかったが, 血管新生制御により肝転移が抑制される可能性が示唆された。

**P-1-37** 難治膵癌に対する腫瘍特異的増殖型ヘルペスウイルスの可能性

粕谷英樹, 竹田 伸, 渡邊 出, 中尾昭公  
(名古屋大学大学院病態制御外科)

腫瘍特異的増殖型ウイルスの腫瘍特異性をさらに高め抗腫瘍効果を維持する目的でDF3/MUC1promoterによってdriveされるDF3γ34.5を開発した。このmutant herpes virusはglicoprotein DF3/MUC1陽性細胞で活発な増殖を示し, 癌細胞のみを破壊する。そのメカニズムを蛋白合成に関連するeIF-2αから解析した。promoterの下流域にあるγ34.5はeIF-2αの脱リン酸化に関与してウイルスの増殖に寄与する。DF3/MUC1陽性細胞としてMCF7(乳癌), CAPAN2(膵癌), SW1990(膵癌), 陰性細胞としてA375(黒色腫), VERO(ミドリ猿), HUVEC(ヒト正常細胞)を使用した。陽性細胞ではDF3γ34.5は著しい増殖を示したのに対して陰性細胞では抑制された。マウス致死率LD50でもparent virusを含めた他のウイルスよりも明らかな安全性を示した。PCRでの各臓器中ウイルスDNA検出でも安全性を示すデータが得られた。マウス背部のA375とCAPAN2腫瘍への抗腫瘍効果でもDF3γ34.5は明らかにDF3/MUC1陽性細胞で強い抗腫瘍効果を示した。

**P-1-38** 膵管内乳頭腫瘍における酸化的DNA損傷の発癌への関与

永川裕一<sup>1)</sup>, 土田明彦<sup>2)</sup>, 小澤 隆<sup>2)</sup>, 粕谷和彦<sup>2)</sup>, 齊藤 準<sup>2)</sup>, 池田隆久<sup>2)</sup>, 北村慶一<sup>2)</sup>, 遠藤光史<sup>2)</sup>, 三室昌弘<sup>1)</sup>, 青木達哉<sup>2)</sup>  
(戸田中央総合病院外科<sup>1)</sup>, 東京医科大学第3外科<sup>2)</sup>)

【目的】近年, 酸化的DNA損傷による癌化への関与が指摘されている。膵管内乳頭腫瘍 (IPMT) での発癌への関与を検討するため, DNA酸化障害の際に生成される8-OHdGを, 上皮形態別に発現性を検討した。【方法】IPMT20例の切除標本を使用し8-OHdG特異抗体を用いて免疫組織学的染色を施行した。膵管上皮を正常上皮, 過形成上皮, 異形伴う過形成上皮, 腺腫, 上皮内癌に分け, それぞれの染色性を評価した。【結果】正常上皮から8-OHdGの発現が見られ, 主膵管上皮では陽性率65%と分枝膵管35%に比較し高値であった。腫瘍部位において主膵管内では過形成上皮63.6%, 異型を伴う過形成上皮63.6%, 腺腫84.6%, 上皮内癌83.3%と高頻度に認められ, 異型度に応じ陽性率は増加した。分枝膵管内では過形成上皮35.3%, 異型を伴う過形成上皮35.3%, 腺腫57.1%, 上皮内癌83.3%と同じく陽性率は増加したが, 主膵管内上皮と比較して, 非腫瘍上皮の陽性率は明らかに低かった。【結論】8-OHdGは主膵管では分枝膵管と比較し非腫瘍上皮でも高頻度に発現がみられ, その発癌過程において酸化的DNA損傷の関与が示唆された。また主膵管発生のIPMTが分枝型に対し悪性化しやすい原因の一つと考えられた。

**P-1-39** メシル酸ガベキサートによる膵癌細胞の浸潤・肝転移抑制効果

澤田鉄二, 内間恭武, 木村健二郎, 井上雅文, 西原承浩, 六車一哉, 前田 清, 山田靖哉, 大平雅一, 平川弘聖  
(大阪市立大学腫瘍外科)

【目的】膵癌の浸潤, 転移過程でのtumor associated trypsinogen (TAT), u-PAなどの関与を報告してきたが, 今回蛋白酶阻害剤メシル酸ガベキサート (GM) による浸潤, 肝転移抑制効果の検討を行った。【方法】3種の膵癌細胞株を用いRT-PCR法にてTAT, u-PA, MMP-2, 9のm-RNA発現を検索, 各培養上清をcontrol, GM添加, TGF-β1添加, GM+TGF-β1添加群に分け, TAT, u-PA活性を蛍光酵素活性測定法, MMP-2, 9活性, TGF-β1, VEGF濃度をELISA kitで測定した。浸潤能でのGM, TGF-β1添加による効果, 肝転移能マウス脾臓モデルでのGM腹腔内投与による転移抑制効果を検討した。【結果】高浸潤・転移能SW 1990にTAT, u-PA, MMP-2, 9のm-RNA発現と高活性が認められた。GM添加にて上清中のTAT, u-PA活性および総産生量は抑制されたが, MMP活性は抑制されなかった。上清中TGF-β1, VEGF産生もGM濃度依存性に抑制され, 浸潤能も有意に抑制された。TGF-β1添加にて促進されるTAT, u-PA産生および浸潤能はGMにて抑制され, 肝転移も抑制された。【結論】GMは, TAT, u-PAの活性阻害だけでなく産生も抑制し, またTGF-β1, VEGF産生抑制作用からも膵癌の浸潤, 転移を抑制する可能性が示唆された。

**P-1-40** 膵癌症例における化学療法前後のTNFα産生能の臨床的意義

寺川直良, 里井壯平, 高井惣一郎, 柳本泰明, 高橋完治, 豊川秀吉, 由井倫太郎, 山木 壮, 権 雅憲, 上山泰男  
(関西医科大学外科)

【背景】単球・マクロファージのサイトカイン産生能に注目し膵癌症例の化学療法施行時におけるTNFα産生能の変化を検討した。【方法】切除不能膵癌23例を対象として化学療法施行中に採血を行い, 低用量LPS刺激のTNFα産生量を測定した。単球数, リンパ球若くは反応 (PHA) も測定し経時変化をみた。治療前にはCD4/8比, NK活性も測定した。白血球減少とTNFα産生能の関連を検討した。化学療法開始後, 早期 (7日目まで) にTNFα産生能が増加傾向を示した。2群に分け治療前の背景, 生存曲線を比較した。【結果】8例に白血球減少を認め, そのうち7例はTNFαが施行前30%以下に低下した。その時期は全例, 白血球減少時と同日または早かった。単球数やPHAに有意な変化はなかった。化学療法開始後早期にTNFαが増加傾向を示した群は有意差をもって生存率が高かった。CD4/8, NK活性, 患者背景に有意差はなかった。【結論】TNFα産生能は白血球数よりも早期に化学療法施行時の免疫能低下を現すことが示唆され抗腫瘍剤の副作用を早期に見てできる可能性がある。TNFα産生能からみた免疫能が化学療法後早期に回復した症例は良好な生存率を有し, 抗腫瘍剤の効果が期待できると思われた。