

PP223 消化器癌化学療法における免疫療法併用の意義—QOLおよびTh1/2バランスの観点から—
吉野茂文, 裕 彰一, 安部俊弘, 山本光太郎, 林 弘人, 丹黒 章, 岡正朗
(山口大学第2外科)

【目的】化学療法に免疫療法を併用する意義についてQOLおよび免疫学的観点より検討した。【対象】CDDP+5-FUを施行した消化器癌を対象とし、レンチナン併用群(LNT+群)11例, 非併用群(LNT-群)10例において以下の項目につき検討した。【方法】1. 治療前後におけるQOLの評価をQOL調査票(栗原班)を使用して行った。2. 治療前後において末梢血CD4陽性細胞中の細胞内サイトカインの解析をflow cytometryにより行った。【結果】1. QOLスコアは、LNT-群では有意に低下したが、LNT+群では変化がなかった。特に、身体状況を問う質問においてLNT-群では有意な低下が認められ、これが全点数を引き下げる要因となっていた。2. CD4+IL-4+細胞(Th2)の比率はLNT-群においては変化がみられなかったもの、LNT+群においては4例において低下が認められた。また、CD4+IL-6+細胞(Th2)の比率はLNT-群では4例において上昇がみられたのに対し、LNT+群においては有意に低下していた。【考察】LNT併用によりTh2細胞の誘導が抑制されることがQOLを維持できる一つの要因になっているものと推察された。

PP224 術中OK432門注・MMC腹腔内投与における細胞性免疫と長期予後の検討：
南村哲司, 笹原孝太郎, 山崎一鷹, 田内克典, 竹森 繁, 新井英樹, 坂本 隆, 塚田一博
(富山医科薬科大学第2外科)

【目的】肝転移予防を目的として進行大腸癌症例にOK432の術中門脈内投与とMMC腹腔内投与を行い手術侵襲と化学療法が細胞性免疫に及ぼす影響と長期予後、再発症例の免疫能の検討を行った。【対象と方法】93年7月から97年3月までの進行大腸癌治療切除症例のうち同意を得られた37例を対象に、OK群(術中OK4325KE門脈内投与)、MMC群(術中MMC10mg腹腔内投与)、OKMMC群(OK+MMC投与)、に分けた。IAP, リンパ球数, NK細胞活性を術前, 術後3,7,14日目に測定し評価検討した。【結果】免疫parameterは、各群において術前後でIAP値は上昇し、リンパ球数は減少した。一方、NK活性はMMC群で術後低下したのに対し、OK群とOKMMC群では低下はなく、術前後の変動率でOK群は、MMC群に比しNK活性低下を有意に抑制した。肝転移は、MMC群に1例認めたが他群にはなかった。OK群に肺転移1例と局所再発2例を認め、OKMMC群に肺転移1例を認めた。各群間に生存率の差はなかったが、再発症例の術直後のNK活性値は、無再発症例に比べ低かった。

PP225 大腸癌肝転移に対する*in situ*腫瘍ワクチン療法の検討：
遠藤高志¹⁾, 戸田正博²⁾, 渡邊昌彦³⁾, 久保田哲朗⁴⁾, 河上 裕²⁾, 北島政樹¹⁾
(慶應義塾大学一般消化器外科¹⁾, 慶應義塾大学医学部先端医学科学研究所²⁾)

【目的】変異型ヘルペスウイルス(以下G207)を用い*in situ*腫瘍ワクチン療法による大腸癌肝転移抑制効果を検討した。【方法】マウス大腸癌株CT26を用い3種類の肝転移モデル、i)腫瘍細胞を脾被膜下に注入した経脾肝転移モデル、ii)腫瘍片を盲腸に縫着した同所性移植肝転移モデル、iii)皮下腫瘍を同時作製した経脾肝転移モデルを作製し、G207をi)脾内腫瘍内、ii)盲腸腫瘍内、iii)皮下腫瘍内、にそれぞれ投与し肝転移(肝転移個数)を評価した。また経脾肝転移モデルにおいてヌードマウスを用い肝転移の状況を比較した。【結果】経脾肝転移モデルでは、G207投与群に有意な肝転移個数の減少を認めた。ヌードマウスでは、肝転移個数に有意差を認めなかった。同所性移植肝転移モデルでは、肝転移個数は抑制される傾向を認めた。皮下腫瘍同時作製経脾肝転移モデルでは、有意な肝転移個数の減少を認めた。以上より、*in situ*腫瘍ワクチン療法による肝転移抑制効果が認められた。【総括】G207を用いた*in situ*腫瘍ワクチン療法は、大腸癌肝転移を抑制する有効な治療と考えられ、その抑制にはT細胞が関与していることが示唆された。

PP226 モノクローナル抗体を用いた大腸癌の再発巣のみを標的とした免疫放射線療法の基礎的検討：
岡本和真, 大江英吾, 小林真一郎, 北村和也, 山口俊晴, 山岸久一
(京都府立医科大学消化器外科)

【目的】111-In標識モノクローナル抗体A7(111-In-A7)は結合した大腸癌細胞は勿論、その周囲の大腸癌細胞までも111-Inの放射線で死滅させる。しかも抗体A7によって111-Inは大腸癌細胞のみに集積し、他の正常細胞には集積しないため、正常細胞への被曝は軽微に抑えられ、大腸癌細胞に選択的に抗腫瘍効果を発揮すると考えられる。そこで今回、ヌードマウスを用いて111-In-A7による大腸癌の標的放射線療法の基礎的検討を行ったので報告する。【方法】まず、111-In-A7の抗体活性および生体内分布を検討した。次に、WiDr移植ヌードマウスに111-In-A7を静注してその抗腫瘍効果をA7群, 111-In群, PBS群と比較検討した。【結果】(1)111-In-A7の抗体活性はほとんど低下なく、生体内分布は静注後72時間目に腫瘍に最も多く集積した。(2)111-In-A7群は他の3群よりも最も抗腫瘍効果を発揮した。【総括】111-In-A7による再発大腸癌の標的放射線治療は、モノクローナル抗体を用いた新しい標的治療の一つになりうると考えられた。

PP227 マウス脾細胞に対するゼラチンのマイトジェン活性について：
永田 博, 小島 卓, 堀越伊知朗, 伊藤暢宏, 佐野正明, 中島秀展, 布目雅稔, 鈴木和義, 野浪敏明, 金光泰石, 成瀬隆吉
(愛知医科大学第1外科)

【目的】我々はマウス肝細胞癌を用い*in vivo*に於いてゼラチンスポンジに抗腫瘍活性のあること及び正常脾細胞の増殖に対しては刺激効果のあることを報告した。今回は*in vitro*に於いて液状ゼラチンと共に培養された脾細胞のうち増殖効果を認めた細胞群について検討した。【方法】動物：5~7週齢のBalb/cマウスを使用した。細胞分画：T細胞・B細胞・NK細胞の3群を作製した。それぞれの細胞群に液状ゼラチン7.5mg/ml及び15mg/mlを加え37℃48時間培養し、対照群(液状ゼラチン0mg/ml)と比較した。細胞増殖：それぞれの細胞群のトリチウムサイミジン(³H-TdR)の取込みを測定した。細胞比率：脾細胞に液状ゼラチン7.5mg/mlを加えFACSscanにて測定した。結果と考察)液状ゼラチンを加えたT細胞群, NK細胞群に於いて³H-TdR uptakeの増加を認めたが、B細胞群では軽度の増加を認めたのみであった。FACSscanでは、CD3陽性細胞(T細胞)の比率の増加を認め、CD19陽性細胞(B細胞)の比率の低下を認めた。以上よりゼラチンに反応する脾細胞群がT細胞及びNK細胞であることが示唆された。

PP228 樹状細胞とナチュラルキラー細胞を用いたIL-18による腫瘍特異的細胞障害性T細胞の短期間での誘導：
田中文明¹⁾, 橋元 亘²⁾, Robbins Paul, D.²⁾, 森 正樹³⁾, Lotze Michael, T.²⁾, 田原秀晃⁴⁾
(九州大学生医研外科¹⁾, ピッツバーグ大学 外科, 分子遺伝生物学²⁾, 九州大学 生医研 外科³⁾, ピッツバーグ大学 外科, 東京大学 医科研 外科⁴⁾)

【目的】IL-18を用いた治療によりナチュラルキラー(NK)細胞の活性化と、特異的抗腫瘍免疫の誘導が可能である。IL-18により活性化されたNKの細胞障害性T細胞(CTL)誘導における役割と樹状細胞(DC)の関与について検討した。【方法】生きた癌細胞(MCA205肉腫, MC38腺癌細胞), NK, DC, T細胞とIL-18蛋白を4日間混合培養し、その機能を解析した。【結果】IL-18濃度依存的にNK活性の増強とそれに引き続くCTLの誘導が認められた。IL-18またはNKを除くと培養細胞中の癌細胞に対する殺細胞効果とCTL誘導は著明に減少した。NKまたはDCと他の細胞成分とを非接触状態とすると、CTL活性は著明に抑制された。これらのCTL活性はMHCクラスIに支配され、癌細胞特異的であることも示された。IL-2, IL-12と比較すると、IL-18による腫瘍特異的CTLの誘導が最も強かった。【総括】IL-18はNK活性を増強させ、その結果癌細胞死を誘導し、DCを介して腫瘍特異的免疫反応を誘導することが示された。