

P-23 ★

Balb/c マウスにおける十全大補湯の免疫作用への働きとその作用機序の解明

○高嶋清江^{1,3}、宗形佳織¹、山本雅浩^{1,2}、石毛 敦¹、小島周二³、渡辺賢治¹

¹慶應義塾大学 医学部 漢方医学講座、²(株)ツムラ ツムラ研究所 育薬研究 3 グループ、³東京理科大学 薬学研究科放射線生命科学研究室

【目的】これまで、当研究室では IQI と Balb/c の 2 系統のマウスに 2 週間十全大補湯を経口投与し、Gene Chip 解析システムを用いて大腸における網羅的遺伝子発現解析を行ってきた。両系統で共通した遺伝子が最も顕著な変化を示し、それらは isgf3 γ 、irf7、lgals9 といった type 1 インターフェロン (IFN) 関連遺伝子であった (ただし IQI では増加、Balb/c では減少)。Balb/c マウスと IQI マウスの定常状態での遺伝子発現レベルを比較すると Balb/c マウスの方が IQI マウスに比べてこれらの遺伝子の発現レベルが高く、十全大補湯が定常状態で宿主側の遺伝子発現状態の違いによって異なる方向へ発現を調節している可能性が示唆された (和漢医薬学会第21回、第22回大会)。そこで、本研究では Genomatix 社の転写調節解析システムを用いて、十全大補湯が影響を及ぼすプロモータ配列の推測を試みた。

【方法】Genomatix 社の Bibliosphere/ElDorado/Gene2 Promoter/GEMSLauncher を連携して用い、IQI、Balb/c で十全大補湯が共通して影響を与えた遺伝子のプロモータ領域を解析した。

【結果・考察】十全大補湯が影響を与えている可能性が高いプロモータ配列として V\$IRFF-V\$IRFF のタンデム構造 (V\$IRFF は ISRE - interferon-stimulated response element - の上位ファミリー) が見出された。現在、さらに、十全大補湯が Balb/c マウスの IFN 放出にどのような影響を及ぼすかについて、ELISA と real time PCR を用いて検討中である。

P-24

がんワクチン免疫療法における漢方アジュバントの創生

○篠原看奈^{1,2}、小泉桂一¹、竹野伸洋¹、南 貴之¹、橋本伊佐也³、北條莊三³、櫻井宏明^{1,4}、赤瀬朋秀²、済木育夫^{1,4}

¹富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学、²済生会横浜市東部病院薬剤センター、³富山大学大学院医学薬学研究部第二外科、⁴富山大学21世紀COEプログラム

【目的】がんワクチン療法において、がん排除機構における中心的なエフェクター細胞であるがん抗原特異的T細胞の誘導は、最も重要な課題である。近年、漢方薬が有する自然免疫機能調整作用について、数多くの報告がなされている。一方、獲得免疫に対する作用の報告はほとんどなされておらず、その作用機序の詳細なメカニズムに関しても未だに不明な点が多い。本研究は、がん抗原特異的免疫誘導を強力に惹起する作用をもつ漢方薬 (漢方アジュバント) を探索し、その詳細な作用メカニズムを解析することを目的としている。

【方法および結果】まず初めに、がんモデル抗原である OVA (ニワトリ卵白アルブミン) 拘束性 CTL クローン CD8 OVA1.3 細胞株を用いて、十全大補湯ががん抗原特異的な細胞傷害性を有するか否かを検討した。その結果、十全大補湯は、マクロファージにおける MHC class I への抗原提示を増強し、OVA 抗原特異的なT細胞株への抗原提示能力を亢進させることが明らかとなった。さらに、がんワクチン免疫療法における漢方アジュバントとしての応用の可能性を検討した。C57BL/6 マウスに OVA ワクチン接種し、7 日後にこれらのマウスの側腹部皮内に OVA ペプチド発現マウスがん細胞 EG7 細胞を移植した。十全大補湯は OVA ワクチン接種日より実験終了まで、連日自由摂取にて投与した。その結果、十全大補湯は、OVA ワクチン併用により、EG7 腫瘍の増殖を抑制することが明らかとなった。さらに、水投与群及び十全大補湯単独投与群では、35~45日目にかけて死亡例が観察され、いずれも55日の時点で生存率は約50%であった。これに対し、OVA ワクチンと十全大補湯を併用した群では、55日時点で全例の生存が確認された。

【考察】本研究から、十全大補湯ががんワクチン免疫療法における新たな経口投与可能なアジュバントとして適応できる可能性が示唆された。