

## P-41 B細胞の非存在下における腫瘍細胞産生型gp96の抗腫瘍効果の検討

大泉 聡史<sup>1</sup>・山崎 浩一<sup>1</sup>・山田 範幸<sup>1</sup>・吉田 知恵<sup>1</sup>  
中館 恵<sup>1</sup>・朝比奈 肇<sup>1</sup>・菊地 英毅<sup>1</sup>・菊地 順子<sup>1</sup>  
品川 尚文<sup>1</sup>・横内 浩<sup>1</sup>・本村 文宏<sup>1</sup>・西村 正治<sup>1</sup>  
R.Podack Eckhard<sup>2</sup>

北海道大学 医学部 第一内科<sup>1</sup>; Department of Microbiology and Immunology, University of Miami Miller School of Medicine<sup>2</sup>

【背景および目的】我々は、腫瘍細胞産生型の熱ショック蛋白質 gp96の抗腫瘍免疫反応について報告してきた。この免疫反応では、樹状細胞やNK細胞の活性化とともに細胞障害性T細胞(CTL)の誘導に代表される細胞性免疫が特に重要であった。一方で液性免疫をつかさどるB細胞の抗腫瘍免疫における役割はまだ明らかでなく、逆に抑制しているとも報告されている。今回、B細胞の非存在下でgp96による抗腫瘍効果を検討した。【方法および結果】マウス肺癌細胞株 LLC-ovaを接種後にOT-Iを投与してgp96産生性の LLC-ova-gp96-Igで免疫すると、B細胞を持たないμMTマウスにおいて腫瘍の増殖がより抑制された。LLC-ova-gp96-Igの投与後にC57B/6Jマウス内でB細胞の著明な増加を認めたことから、gp96による免疫反応へのB細胞の関与が示唆された。これを明確にするため、μMTマウスにおいてgp96による免疫細胞の活性化をコントロール(C57B/6J)と比較して検討したが、初期の段階において樹状細胞やNK細胞がより増加しており、さらにOT-Iの活性化が免疫7日後までより長期に維持されていた。LLC-ova-gp96-Igで免疫する前にμMTマウスにB細胞を投与すると、これらの免疫細胞の活性化や抗腫瘍効果は減弱していた。【結論】腫瘍細胞産生型gp96の抗腫瘍効果は、B細胞の非存在下で増強していた。文献的に、B細胞による抗腫瘍免疫の抑制機序も考察して報告する。

## P-42 APN認識ヒトモノクローナル抗体による転移抑制

徳原 孝洋<sup>1,2</sup>・瀧 俊彦<sup>1</sup>・三宅 正幸<sup>1</sup>

田附興風会医学研究所附属北野病院 胸部外科第5研究部<sup>1</sup>; 大阪医科大学胸部外科<sup>2</sup>

【目的】我々は、癌転移の抑制という点から、細胞運動を抑制する多種類のマウスモノクローナル抗体を作製しその機能を分析し報告してきた。この中で特に、アミノペプチダーゼN(APN/CD13)を認識するマウスMH8-11抗体は、細胞運動を抑制するだけでなく血管新生も抑制していた。更に、APN自体が転移および血管新生促進遺伝子として作用することを明らかにした。ヌードマウス実験で、抗APNマウス抗体投与群では抗体非投与群に比べ肺転移を効果的に抑制でき、APNの制御は転移の抑制に非常に役に立つと考えられた。更に、肺癌、膀胱癌、大腸癌患者の切除標本を用いて、retrospective studyを行いAPN発現と共に予後が悪化することを報告した。さらに、臨床応用に向けてヒト型モノクローナル抗体を作製し、その転移抑制効果を検討することにした。【方法・結果】キリンビールが開発したヒト抗体産生マウス「KM mouse」を用い、APNを認識するヒトモノクローナル抗体を作製した。その中から細胞運動を抑制する抗体を選別した。スキッドマウス実験で抗APNヒト抗体は更に強い70%もの転移抑制効果を示した。【考察】臨床で使用されているトラスツマブはヒト化抗体であるが一部がマウス抗体であったり、リツキシマブはキメラ抗体であったりするため、重篤な副作用は認められていないものの、軽度の副作用は認められている。我々が作製した、ヒト型抗APN抗体はヒト化抗体やキメラ抗体に比べ副作用は更に少ないと考えられる。最近APNの阻害剤のベスタチンが扁平上皮肺癌で有効であるという報告がされており、ヒト型抗APN抗体も臨床応用できる可能性があると考えている。

## P-43 NY-ESO-1抗原に対する免疫反応により、胸膜播種病変が消失した肺腺癌の1例

郡 美穂<sup>1</sup>・中村 洋一<sup>2</sup>・野口 雄司<sup>3</sup>・早田 宏<sup>2</sup>  
上中 明子<sup>4</sup>・神田 哲郎<sup>1</sup>・中山 睿一<sup>4</sup>・河野 茂<sup>2</sup>  
五島中央病院 内科<sup>1</sup>; 長崎大学医学部第二内科<sup>2</sup>; 中対馬病院内科<sup>3</sup>; 岡山大学医学部免疫学教室<sup>4</sup>

我々は、癌/精巢抗原であるNY-ESO-1抗原に対する免疫応答により、胸膜播種病変が自然消失したと考えられる肺腺癌の1例を経験したので報告する。症例は70歳、男性。2004年10月の住民検診にて胸部異常陰影を指摘され、精査目的で当科外来を受診となった。初診時の胸部CTにて、右肺門に最大径3.5cmの腫瘍及び右胸膜の不規則な肥厚が認められた。肺癌とその胸膜播種が疑われ、精査目的で当科入院となった。確定診断目的で、胸腔鏡下に胸膜生検を実施し、肺腺癌の診断を得た。その後の胸部CTでは胸膜病変は消失し、肺門病変を残すのみとなった。血清中に高力価のNY-ESO-1抗体が検出された。NY-ESO-1特異的CD4及びCD8T細胞応答が認められた。免疫組織染色にて、NY-ESO-1抗原が陽性で、さらにCD4及びCD8Tリンパ球の浸潤が認められた。以上より、本症例はNY-ESO-1抗原に対する免疫応答によって胸膜病変が消失した進行肺腺癌と考えられた。このような経過は非小細胞肺癌としては非常にまれであり、ここに報告する。

## P-44 Gefitinib投与例における気道上皮被覆液中マーカーの変化—気管支鏡下マイクロサンプリング法による解析—

神谷 一徳<sup>1</sup>・渡辺 真純<sup>1</sup>・朝倉 啓介<sup>1</sup>・池田 達彦<sup>1</sup>  
川久保雅祥<sup>1</sup>・黒田 浩章<sup>1</sup>・塚田 紀理<sup>1</sup>・河野 光智<sup>1</sup>  
泉 陽太郎<sup>1</sup>・江口 圭介<sup>1</sup>・川村 雅文<sup>1</sup>・堀之内宏久<sup>1</sup>  
石坂 彰敏<sup>2</sup>・小林 絃一<sup>1</sup>

慶應義塾大学病院 呼吸器外科<sup>1</sup>; 同呼吸器内科<sup>2</sup>

(対象・方法) Gefitinib投与適応の非小細胞癌症例18例中評価可能な13例(男性5例 女性8例)につき、抗腫瘍効果、合併症の発現につきフォローすると同時に、侵襲の少ない気管支鏡下マイクロサンプリング法にて、Gefitinib内服開始前後の計2回、腫瘍側気道上皮被覆液(ELF)中のマーカー(CEA, KL-6, SP-A)を測定した。血清中マーカーも同時に測定した。組織型はAdenoll例, Squamous1例, Pleomorphic1例であった。(結果)胸部Xp, CTなどを基として判定し、治療効果あり群(CR~SD)は7例、なし群(PD)は6例であった。経過観察中、間質性肺炎など肺合併症例はなかった。治療効果あり群のELF中CEAでは有意な低下を認め、(191.5±388.9→85.9±210.5 p=0.018)効果なし群のELF中CEAは有意な上昇を示した。(6.0±4.1→38.1±51.8 p=0.0277)また効果あり群のELF中KL-6は低下傾向を示し(73.7±83.6→38.7±48.1 p=0.1282)効果なし群のELF中KL-6は有意に上昇していた。(10.5±6.6→38.5±51.8 p=0.0434)ELF中SP-Aも同様の傾向を認めた。(効果あり群/なし群 58.4±75.9→40.1±63.3 p=0.1282/ 18.2±26.9→48.6±37.1 p=0.0277)血清中CEA, KL-6, SP-Dは腫瘍の病勢と同様の傾向をとるものの、有意ではなかった。(結論)一般にKL-6, SP-Aは肺障害マーカーとして頻用されるが、ELF中KL-6, SP-Aは肺癌の病勢をよく反映した。ELF中CEAを含めて肺癌の病勢を表すマーカーとして有用であり、血清中のそれらより鋭敏である可能性がある。