

G-5 肺腺癌におけるThrombospondin (TSP)およびVEGFの発現と腫瘍血管新生に関する検討

防衛医大第2外科¹, 東海大・検診センター², 病理³
○尾関雄一¹, 佐藤光春¹, 出口博之¹, 桑原元尚¹, 大鹿芳郎³, 渡辺真純¹, 尾形利郎², 田中 勸¹, 中村雅登³

【目的】肺腺癌における血管新生調節因子の役割を明らかにするため, 切除組織におけるTSP, VEGFの発現を免疫組織学的に検討した。

【対象・方法】1979.8から1995.12までに切除した肺腺癌のうち検索可能であった54例(男性26例, 女性28例:平均62.5歳)を対象とした。腫瘍組織におけるTSP及びVEGFの発現は, 当教室で作成した抗VEGF及び抗TSPポリクローナル抗体を1次抗体とする酵素抗体法(SAB法)により検索した。また, 腫瘍間質内の新生血管を抗ヒト第VIII因子抗体を用いたSAB法により検索し, x200視野での平均を新生血管数とした。

【結果】腫瘍細胞および腫瘍間質におけるTSPの陽性率はそれぞれ61.1% (33/54), 48.1% (26/54)であり, 腫瘍細胞におけるVEGFの陽性率は33.3% (17/51)であった。新生血管数は0.5~80.5/F(平均15.5/F)であった。間質のTSP陽性例は陰性例に比べ新生血管数が有意に少なく(陽性9.3/F, 陰性21.2/F; p=0.002), また, VEGF陽性例は陰性例に比べ新生血管数が多かった(陽性32.6/F, 陰性7.8/F; p=0.06)。腫瘍細胞のTSPの発現と新生血管数には有意な関係を認めなかった。

【結語】肺腺癌の腫瘍血管新生に腫瘍間質のTSPと腫瘍細胞が産生するVEGFが関与している可能性が示唆された。

G-7 原発性肺癌における腫瘍内浸潤CD4+リンパ球のTh1, Th2サブタイプの検討

鳥取大学第二外科¹, 国立療養所松江病院外科², 国立米子病院外科³, 鳥取県立厚生病院外科⁴
○伊藤則正¹, 田中宜之¹, 中村廣繁¹, 谷口雄司¹, 石黒清介¹, 福田幹久², 徳島 武², 中井 勲², 福井 甫³, 吹野俊介⁴, 深田民人⁴

CD4+リンパ球は抗原刺激によりIFN- γ を産生し細胞性免疫を促進するTh1またはIL-4を産生し液性免疫を促進, 細胞性免疫を抑制するTh2に分化するが, 腫瘍局所におけるこれらの存在は不明であった。今回原発性肺癌の腫瘍内浸潤リンパ球(TIL), 所属リンパ節リンパ球(RLNL), 末梢血リンパ球(PBL)についてTh1, Th2サブタイプを検討した。(対象と方法)原発性肺癌手術症例7例について, TIL, RLNL, PBLを分離しPMA+Ionomycin+BrefeldinAで刺激し抗CD4抗体, 抗IL-4抗体, 抗IFN- γ 抗体と反応後FACSで解析した。CD4+/IFN- γ +/IL-4-細胞をTh1, CD4+/IFN- γ -/IL-4+細胞をTh2とした。(結果)全リンパ球のうちCD4+T細胞はPBL46.0%, RLNL44.2%, TIL36.3%で, CD4+T細胞のうちTh1はPBL19.6%, RLNL18.2%, TIL44.6%に対しTh2はPBL4.3%, RLNL3.8%, TIL18%であった。Th1/Th2比で比較するとPBL5.1, RLNL5.1, TIL29.3となりTILはPBL, RLNLと比べTh1優位といえた。

(まとめ)腫瘍内浸潤CD4+Tリンパ球はTh1が優位であり, 腫瘍局所では細胞性免疫反応が優位に誘導されていると推測された。

G-6 ヒト肺癌細胞株におけるFas, Fas ligandの発現とapoptosis

九州大学胸部疾患研究施設
○川崎雅之, 桑野和善, 萩本直樹, 宮崎浩行, 金子由美, 國武律子, 前山隆茂, 中西洋一, 原 信之

【目的】悪性腫瘍の形成においては, 宿主の免疫能の抑制及び免疫反応からの回避が重要と考えられている。活性化リンパ球はFas ligand(Fas L)の存在下でapoptosisに陥り, また眼や睪丸ではFas Lの発現によって免疫寛容状態になっていると考えられている。最近, 各種の癌細胞がFas Lを発現することが報告されており, その意義が注目されている。我々は, ヒト肺癌細胞株を用いFas, Fas Lの発現とapoptosisを検討した。

【対象及び方法】肺癌細胞株9種(NSCLC7種, SCLC2種)に対し, anti-Fas抗体, anti-Fas L抗体を用いflow cytometryを行い蛋白の発現を検討した。またRT-PCRによってFas L mRNAの発現の検討を行った。また抗Fas抗体(CH-11, agonistic Ab)を接触させapoptosisを誘導し, Apo 2.7抗体を用いたflow cytometryによってapoptosisを検討した。

【結果】Fasの発現は強陽性3例, 陽性5例, 陰性1例であった。Fas Lの発現は, 全ての細胞株で蛋白, mRNAレベルではほぼ同様に認められた。CH-11によるapoptosisの程度はFasの発現に相関していた。

【考察】肺癌細胞株はFas Lを発現しており, これが免疫反応の回避に関連していると考えられた。また細胞株によってはFas-Fas L systemによりapoptosisが誘導できることが示された。

G-8 肺癌患者血清中の抗Hsp70と抗Hsp40自己抗体の検出とその臨床的意義

長崎大学第二内科
○岡 三喜男, 福田 実, 寺師健二, 長島聖二, 中野令伊司, 楢崎史彦, 河野 茂

【目的】Heat shock protein (Hsp)は抗癌剤などの外的刺激に反応し, 蛋白の修復や運搬に関与する重要なストレス蛋白である。我々は肺癌組織でのHsp70/Hsp40の過剰発現について報告した。今回肺癌患者血清中の抗Hsp70/抗Hsp40自己抗体を検出し, これら抗体の臨床的意義について検討した。【対象と方法】未治療肺癌患者血清(NSCLC 80, SCLC 26)と正常人血清(n=44)を用いELISA法にて抗Hsp70/抗Hsp40自己抗体を検出した。ELISA法はヒトHsp40遺伝子を大腸菌に移入し, 得られたヒトHsp40蛋白を精製し抗原として用いた。【結果】正常人のOD値は抗Hsp70で185.6 \pm 55.1 (median, 183), 抗Hsp40で172 \pm 51.1 (159)であり, それぞれのcut-off値はmean+2SDに設定し判定した。全肺癌で抗Hsp70:24%, 抗Hsp40:49%, 抗Hsp70/40:9%が陽性を示した。臨床的背景では病期と相関して抗体価の上昇がみられたが, 化学療法反応性との相関は認めなかった。【結論】Hspは新しい肺癌の予後因子あるいは治療標的分子となる可能性があり, 抗Hsp抗体の検出は簡便なこれらのマーカーとして有用である。