

Title	Antitumor effect induced by dendritic cell (DC)-based immunotherapy against peritoneal dissemination of the hamster pancreatic cancer.
Sub Title	ハムスター膵臓癌の腹膜播種に対する、樹状細胞用いた免疫療法の抗腫瘍効果について
Author	瀧川, 穰
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0006

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Antitumor effect induced by dendritic cell (DC)-based immunotherapy against peritoneal dissemination of the hamster pancreatic cancer.

(ハムスター膵臓癌の腹膜播種に対する、樹状細胞を用いた免疫療法の抗腫瘍効果について)

瀧川 穂

内容の要旨

膵臓癌手術後の腹膜播種に対する治療は、有効なものが少なく、その確立が早急に望まれる。最近一部の進行癌に対する樹状細胞 (dendritic cell ; DC) を用いた免疫療法で、その有効性が報告されている。以前我々はハムスターの膵臓癌を皮下移植したモデルで、腫瘍抽出物にて処理をした骨髄由来DCが腫瘍特異的な細胞障害性T細胞 (cytotoxic T cell ; CTL) を誘導すると共に著明な抗腫瘍効果を示すことを報告した。今回の研究では膵臓癌腹膜播種の治療として、樹状細胞を用いた免疫療法の効果を検討した。

3-4週間の雌性シリアンハムスターの膵臓内に 2×10^6 PGHAM-1細胞 (ハムスター膵臓癌細胞) を移植し、腹膜播種モデルを作成した。ハムスター骨髄細胞をmGM-CSFとmIL-4存在下に培養後DCを採取し、PGHAM-1由来の腫瘍融解産物 (lysate) で処理し腹腔内に投与した。腫瘍投与後から3日目、各群9匹に 1×10^7 DC+lysate、 1×10^7 DC、コントロールとしてPBSを一週間隔で合計3回腹腔内投与した。24日目に3匹ずつを抽出しその腫瘍量を検討した。DC群、DC+lysate群では、PBS群と比較して腫瘍重量、転移個数共に有意に減少していた。明らかに血性腹水量も減少していた。また生存期間の検討においてもDC+lysate群では中央値48.8日、DC群では35.0日とPBS群の25.0日に比較して有意に生存期間の延長を認めた。また24日目に各群3匹の脾細胞を用いてCTL活性を検討した。陰性コントロールとしてのハムスター肉腫細胞DDT₁MF-2に対するCTL活性は認めず、NK細胞の標的であるYAC-1細胞に対しても活性を認めなかった。PGHAM-1に対してはDC+lysate群において最も強い活性を認めた。以上の結果よりPGHAM-1特異的なCTLが誘導されたことが示され、抗腫瘍効果の機序として働いていることが推察された。

GFP遺伝子を導入したDCの追跡実験の結果から、腹腔内投与されたDCは大網のリンパ組織に取り込まれ、そこで免疫応答を誘導することが推測された。さらに治療群の腫瘍では組織学的に高度の壊死が認められ、多数の単核球と多核白血球が浸潤していた。これらの知見を考慮すれば、腫瘍抽出物で処理されたDCは腹腔内に投与されると、主として大網のリンパ組織へ移動し、腫瘍特異的なCTLを誘導、増幅させて抗腫瘍活性をもつというシナリオが想定される。しかし、現時点ではこれらCTLが直接腫瘍局所に動員され、機能しているという確証はまだ得られておらず、今後の課題であると思われる。

以上より樹状細胞を用いた免疫療法は膵臓癌腹膜播種の治療の一手段として有効である可能性が示唆された。現在腹膜播種治療に有効なものが皆無に近く、今後は本研究成果を臨床研究として発展させ、早期にphase Iの臨床試験として試されるべきであると考えられた。

論文審査の要旨

膵臓癌は早期に腹膜播種を発症し非常に予後が悪いにもかかわらず、その治療法としては現在ではほとんど有効なものが無い。著者らはハムスター膵臓癌を皮下移植したモデルで、樹状細胞 (DC) 療法が腫瘍特異的な細胞障害性T細胞 (CTL) を誘導すると共に著明な抗腫瘍効果を示すことを報告した。今回の研究ではより臨床に近づけるべく膵臓癌腹膜播種の治療として樹状細胞を用いた免疫療法の可能性について検討した。

ハムスターの膵臓に同系の膵臓癌細胞PGHAM-1を移植し腹膜播種モデルを作成した。骨髄由来のDCを腫瘍融解産物で刺激し、合計3回の腹腔内投与を行った。この結果、腫瘍特異的なCTLの誘導が認められ、DC投与後1週間の時点での腫瘍量が減少し、また生存期間の検討においても有意に延長を示し、抗腫瘍効果が認められた。

審査では、まず実験系としてハムスターを使用した理由について質問された。今回用いたPGHAM-1細胞は、化学発癌によりハムスターに発生した膵臓癌由来であり、組織学的、病理学的な特徴から、人間の高分化型腺癌に近いということ、またマウス等のモデルが無いことが大きな理由であると説明された。また原発 (膵臓) および転移巣での病理組織学的な抗腫瘍効果についての質問に対し、今回の検討では主腫瘍と播種巣とが密接しており、その区別はされていないが、組織学的には一部に単核のリンパ球と考えられる炎症細胞浸潤を認めており、これに対する免疫組織学的な検討は今後の課題であると述べられた。DCの投与方法についての質問に対し、今回は腹腔内投与しか行われていないが、今後は静脈やリンパ節投与も検討したい旨が述べられた。使用した癌細胞の特異抗原や誘導されたCTLの免疫学的な検討についての質問に対しては、現時点でハムスター免疫系の分子レベルでの同定がなされていない状態であり、本研究では抗原として腫瘍融解産物を用いてDCを刺激しているものの、それ以上の検討が困難であると回答された。これに対し抗CD8抗体を用いた阻害試験や、各細胞レベルでの免疫学的機能評価の重要性の指摘がなされた。臨床応用の点で樹状細胞の投与量として至適であるのかとの質問に対し、今回の検討では動物の体重あたりの投与量は人間の投与量として換算すると大量であると認識しており、今後は投与量の検討が必要であることが回答された。

以上のように本研究はさらなる検討課題を残しているものの、樹状細胞療法による膵臓癌腹膜播種に対する効果が示唆された点で、将来の臨床応用を考えた場合に有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
内科学 日比 紀文 先端医学 河上 裕
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者: 北島 政樹、日比 紀文
審査委員長: 日比 紀文

試問日: 平成17年 4月27日