

1185 CpG-DNA の抗腫瘍活性増強効果と加齢による肝障害増悪作用およびその対策について

川端 利信¹⁾, 木下 学²⁾, 羽生 仁子¹⁾, 内田 剛史¹⁾, 中島 弘幸¹⁾, 松本 淳¹⁾, 平出 星夫²⁾, 四宮 成祥¹⁾, 関 修司¹⁾
(防衛医科大学校微生物学講座¹⁾, 防衛医科大学校外傷研究部門²⁾)
CpG-DNA (CpG) は細胞性免疫を賦活化し強力な抗腫瘍活性を有するが, 癌発症年齢の老齢生体では重篤な肝障害を惹起することをその対策を踏まえ紹介する。【検討】1, 高齢マウスでは若齢マウスに比し CpG (10mg/g) 静注後, 著明な肝障害が認められ生存率が著減した。血中 TNF 値は高齢マウスで投与1時間後著明に上昇したが, 若齢マウスのような6時間後の IFN γ の著明な上昇は認めなかった。高齢マウスでは Kupffer 細胞の TNF 産生が CpG 刺激培養で亢進し, また CpG 投与後の肝障害が TNF を阻害することで軽減され予後も改善した。2, CpG (75mg/g) 投与24時間後の肝臓核球の Yac1 や EL4 株への抗腫瘍活性は高齢若齢マウス共に増強したが, 高齢マウスではやや弱かった。CpG 投与で高齢若齢マウス共に EL4 接種後の転移抑制効果が得られたが高齢マウスでは弱かった。3, 高齢マウスで TNF を阻害しても CpG による肝臓核球の抗腫瘍活性は減弱しなかった。【結論】高齢マウスでは若齢マウスに比し CpG 刺激による IFN γ 産生が低下し抗腫瘍効果も減弱したが, 逆に TNF の上昇と肝障害の増悪が認められ生存率が低下した。高齢マウスでの TNF 阻害は CpG の抗腫瘍効果に影響せず肝障害を改善出来, 有用性が示唆された。

1186 細胞周期および血管新生因子制御からとらえた新たな直腸癌 radio-sensitizer の開発

問山 裕二, 井上 靖浩, 渡部 秀樹, 廣 純一郎, 尾嶋 英紀, 小林美奈子, 三木 智雄, 楠 正人
(三重大学第2外科)
(目的) Paclitaxel (PXL) の G2/M に対する細胞周期制御機能に着目し, 直腸癌に対する新たな radio-sensitizer 開発を目的とした。(方法) 5-FU/PXL を用いて, 大腸癌細胞株 HT-29, Lovo に対する low-cytotoxic dose を決定し, それぞれの放射線増感効果について細胞周期変化から検討した。また angiogenesis 発現から, 放射線に誘発される転移メカニズムへの関与も検討した。(結果) 5-FU, PXL の low-cytotoxic dose は有意に放射線増感作用を認めた。そのメカニズムとし G2/M 期制御, mitosis check point 機能を介した細胞死が考えられた。また 5FU, PXL の low-cytotoxic dose において放射線により誘導される angiogenesis は制御されていた。(結論) 既存薬剤による non-cytotoxic dose の combination にもかかわらず, 放射線増感作用感および血管新生抑制作用を併せ持つ 5-FU/PXL は, 臨床での新たな radio-sensitizer になりうる可能性が示唆された。

1187 c-myc 遺伝子転写抑制因子 FIR の癌特異的スプライシングバリエーションを用いた癌診断

松下一之¹⁾, 朝長 毅²⁾, 島田 英昭²⁾, 松原 久裕²⁾, 落合 武徳²⁾, 織田 成人¹⁾, 平澤 博之¹⁾
(千葉大学大学院救急集中治療医学¹⁾, 千葉大学大学院先端応用外科学²⁾, 千葉大学大学院分子病態解析学²⁾)
はじめに: 遺伝子の選択的スプライシング異常は癌化の一因となりうる。FIR (FBP Interacting Repressor) は癌化に重要な c-myc 遺伝子の転写抑制因子であり, 我々は直腸癌では癌特異的に FIR ブライシングバリエーション(以下 FIR バリエーション)が発現していることを報告した(Cancer Res 66(3), 2006)。今回 FIR バリエーションが癌診断に有用であることを見出したので報告する。方法・結果: 1. 大腸癌, 非癌部の FIR, FIR バリエーション発現を調べたところ, 癌特異的に機能部位のアミノ末端欠損 FIR バリエーションが発現していた。2. 末梢血中 FIR バリエーション cDNA は癌患者のみに検出され健常者では検出されなかった。3. 大腸癌摘出前の末梢血中 FIR バリエーション/FIR は癌摘出後有意に低下していた。考察: FIR バリエーションの発現増大による FIR 機能障害が c-Myc 発現増大とアポトーシス誘導阻害をもたらす。癌化に結びつくと考えられた。FIR バリエーションは癌患者末梢血由来の cDNA のみに検出され, 健常者で検出されなかったことから, 癌微小転移の検出にも有用であると考えられた。

1188 十二指腸潰瘍穿孔の大網充填術後の治療: *H. pylori* 除菌を含む治療方針の確立と個別化治療

加藤 俊二, 松倉 則夫, 藤田 逸郎, 高田 英志, 池田 研吾, 山下 直行, 奥田 武志, 水谷 崇, 木山 輝郎, 田尻 孝
(日本医科大学外科・消化器外科)
【目的と対象】潰瘍穿孔に NSAIDs も一因と考えられる。内視鏡生検で胃粘膜サイトカイン等の mRNA 発現を測定, 両者の背景の違い, *H. pylori* 除菌など治療法を検討した。【方法】遺伝的に胃酸分泌や胃酸と関係する IL-1 β 多型と前庭部, 胃体部より IL-1 β , IL-8, COX-2, 潰瘍修復にも関与する瘦食ホルモングレリン発現を, 穿孔20例と非穿孔14例で検討した。【結果】胃酸分泌能が正常な IL-1 β CC タイプは穿孔例には1例もなかった。NSAIDs が阻害する潰瘍修復に必要な COX-2 は, 穿孔例では非穿孔例より低く (2.7 \pm 1.8 vs 17.0 \pm 9.2 p=0.059), 粘膜での COX-2 発現の個体差が確認された。穿孔例ではグレリン発現が低く十二指腸潰瘍体質(やせ)に関連する可能性があった。【結論と考察】*H. pylori* 感染胃粘膜の IL-8, COX-2 発現増強は粘膜障害に対する潰瘍修復のための目的の生体反応と考えられる一方, 粘膜障害修復に重要な COX およびプロスタグランジン産生能に個体差がある点, IL-1 β 多型にみられる胃酸分泌能の個体差は, NSAIDs 潰瘍発生の原因になる可能性が考えられ, とくに穿孔例では除菌治療のみならず NSAIDs の服用制限, 胃粘膜防御プロスタグランジン製剤投与が必要になるなど個別化治療が必要と考える。

1189 皮下埋め込み型 IVH カテーテル (V ポート) の挿入, 留置に伴う合併症に関する検討

金 英植, 原田 直樹, 佐溝 政広, 塚本 好彦, 宮下 勝
(甲南病院外科)
【目的】近年消化器癌の化学療法は進歩に伴い, 皮下埋め込み型 IVH カテーテル (以下 V ポート) を用いた全身化学療法が増加しつつあるが, カテーテルの挿入や留置に伴う合併症も考慮しなければならない。【方法】2004年1月から2005年12月まで当院での V ポート留置術施行症例について検討した。【成績】平均年齢 67 歳, 男性 34 例, 女性 47 例 (うち 3 例は再挿入例)。留置目的は末梢血管の脆弱などによる輸液ルート確保 22 例, 全身化学療法 59 例であった。挿入時合併症は気胸 4 例 (経過観察 2 例, アスピレーションキット挿入 2 例), 縦隔血腫 1 例であった。留置後合併症はポート感染 2 例でポート抜去を必要とした。またカテーテル破損 1 例, ポート破損 1 例, ポート留置による循環障害 1 例で, いずれも再挿入を行った。【結論】易感染性となる全身化学療法では, 感染頻度の低下や反復穿刺が容易であること, 患者の QOL 向上など V ポートの利点は多く, 外来化学療法を行う上でも積極的に用いるべきと思われるが, カテーテルの挿入や留置に伴い重篤な合併症をきたすこともあり, 慎重な挿入手技やポートの maintenance が必要と考えられた。

1190 SIRS の重症度と手術前後の血清 TGF- β , VEGF の関係

赤城 一郎, 宮下 正夫, 野村 務, 牧野 浩司, 萩原 信敏, 高橋 健, 山下 精彦, 田尻 孝
(日本医科大学大学院臓器病態制御外科学)
(はじめに) 今回, 我々は TGF- β , VEGF と血液・生化学的項目が SIRS の重症度とどのような関わりをもつかを調べる目的で解析を行った。(対象・方法) 2003年1月から2005年6月まで当科で急性腹症の診断にて緊急手術を施行された症例 19 名 (男性 15 名, 女性 4 名) を術前 SIRS score 2 点の群 (n=10) と, 術前 SIRS score 3 点以上の群 (n=9) の 2 群に分け検討した。緊急手術前と, 術後第 1 病日の血液・生化学的項目を検討した。同時に血清中の TGF- β , VEGF を ELISA 法に基づいて測定した。(結果) 血清 TGF- β , VEGF 値は両群ともに術前に比べ術後は有意に低値を示した。(p<0.05) さらに, SIRS score 3 点以上の群は, 2 点の群に比べて TGF- β , VEGF の減少率は有意に大きく, 血小板の推移と有意な相関を示した。(p<0.05) (まとめ) 術前・術後の血清 TGF- β , VEGF 値の減少率と SIRS の重症度との間に有意な相関関係があり, 侵襲に対する血小板の関与が推察された。

1191 侵襲の体内時計に与える影響についての検討

岡田 一幸¹⁾, 矢野 雅彦²⁾, 土岐祐一郎¹⁾, 中山 満雄³⁾, 宮田 博志¹⁾, 瀧口 修司¹⁾, 藤原 義之¹⁾, 安田 卓司¹⁾, 門田 守人¹⁾
(大阪大学大学院消化器外科学¹⁾, 大阪府立成人病センター消化器外科²⁾, 株式会社大塚製薬工場栄養研究所³⁾)
【目的】時計遺伝子による体内時計の制御機構が解明され, それに同調して発現する clock controlled genes (ccg) の同定も行われてきた。それに伴い, 体内時計は代謝, 免疫, 細胞周期といった生体機能をも司ることが示唆されている。一方で, 手術や感染といった侵襲下においては生体機能の変調を来すが, 体内時計の関与については未だ不明である。今回は, 侵襲の体内時計に与える影響について分子生物学的手法にて検討した。【方法】SD 系ラットを無作為に 2 群に分け, それぞれ Lipopolysaccharide (1mg/kg) 及び生食 0.3ml を ZT01 (明期1時間目) に投与した。ZT02 からは4時間毎に脳及び肝臓を摘出し, 時計中枢である SCN (視交叉上核) 及び末梢時計の解析として肝臓での rPer2 (時計遺伝子), rDBP (ccg) の発現量を測定し, 2 日間の日内変動を比較した。【結果】生食群では, 両遺伝子ともに SCN では ZT06, 肝臓では ZT14 をピークとする日内リズムが認められた。しかしながら, LPS 群ではともに投与直後から発現は抑制され, 日内リズムは完全に消失した (p<0.001)。【結論】中枢時計及び末梢時計ともに LPS 投与により強い抑制を受けた。侵襲時の生体反応の制御機構に体内時計が関与している可能性が示唆された。

1192 消化器癌末期患者におけるサイトカインネットワークの解析と予後規定因子の検討

村井 美代, 東口 高志, 伊藤 彰博, 水野 修吾, 梶谷 伸顕
(藤田保健衛生大学外科学・緩和ケア講座)
消化器癌を中心とした末期癌患者の病態をサイトカインネットワークから解析するとともに臨床症状の変化を定量的に評価して予後規定因子を検討。【対象】消化器癌 21 例を含む末期癌患者 63 例 (のべ検体数 107 例)。【方法】1. 血中サイトカイン: TNF- α , IL-6, IFN- γ など 9 項目を測定。2. 血液生化学的検査: ALB, リンパ球数, CRP, レプチンを測定。3. 臨床症状の定量的評価 (臨床症状加算式総合評価): 痛みや倦怠感などの主要 9 項目についてフェース・スケール (0 から 5 の 6 段階評価) により定量的に評価。【成績】1. サイトカインネットワーク: 死が近くに伴い連鎖的変動をきたしつつ高サイトカイン血症が出現。2. IL-6, IL-8, IFN- γ , CRP, ALB: 予後と有意の相関。3. 臨床症状加算式総合評価: 予後を最も反映 (p<0.0001)。4. 倦怠感, 食欲不振, 呼吸困難: 死亡 2 週間以内で著しく増強。5. 消化器癌予後規定因子: 他の癌と差なし。【結論】消化器癌末期患者の予後にはサイトカイン過剰状態とそれに伴う生体反応が強く関与するが, 予後の予測には総合的な臨床症状の定量的評価が最も信頼できる指標と考えられた。