

に抑制し、その際 TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) と TLR3 発現を誘導し、この IL-27 による増殖抑制が TRAIL に対する中和抗体でキャンセルされることを見出した。さらに、IL-27 と Poly (I: C) を同時に加えると、より強く TRAIL と TLR3 発現が増強され、腫瘍増殖も強く抑制された。この時、この増殖抑制も TRAIL に対する中和抗体でキャンセルされることより TRAIL 依存的であることがわかった。

以上のことより、IL-27 は、ヒトメラノーマ腫瘍に TRAIL と TLR3 発現を誘導し、さらに、TLR3 のアゴニストである Poly (I: C) と協調的にこれらの発現を増強し、TRAIL 依存的に腫瘍増殖を抑制することが明らかになった。IL-27 のがんに対する治療薬としての応用の可能性が期待される。

3. 進行卵巣癌での抗原特異的な細胞性免疫反応と悪性度の関連

(人体病理学講座)

佐藤 永一、永井 毅、長尾 俊孝
(産科婦人科学講座) 井坂 恵一

(Ludwig Institute for Cancer Research) Gerd Ritter
(Gynecologic Oncology, Roswell Park Cancer Institute)

Kunle Odunsi

【背景】 原発巣に tumor infiltrating lymphocytes (TILs) が多数浸潤している癌では、患者の生命予後が良好であることが種々の癌腫で示されている。我々もまた卵巣癌で原発巣内に CD8 陽性 TILs が豊富な症例は予後が良好であることを示し、一方でその効果は局所に浸潤する regulatory T cells が多い症例では抑制されることを示してきた。また膀胱癌でも CD8 陽性 TILs の多寡は予後と相関しており、腫瘍細胞による HLA class I 発現率と CD8 陽性 TILs の浸潤が相関していることを示してきた。

【目的および方法】 自然発生癌局所での細胞傷害性免疫反応の生物学的な意義をより詳細に解析することを目的とした。検討の対象は Roswell Park Cancer Institute (87 例)、東京医科大学病院 (101 例) の合計 188 例の卵巣癌で、手術により切除された表層上皮性・間質性卵巣癌の組織標本を用いた。原発巣内での CD8 陽性 TILs と CD1a 陽性樹状細胞の浸潤、腫瘍細胞による HLA class I と代表的な腫瘍精巢抗原である NY-ESO-1 の発現を免疫組織化学での検索項目とし、臨床病理学的因子との相関を統計的に検討した。

【結果】 漿液性腺癌では CD8 陽性 TILs が多い群の生存期間が、CD8 陽性 TILs が少ない群よりも長かった。ただし他の組織型では CD8 陽性 TILs の多寡と予後との相関は明らかでなかった。また、進行期 III 期以上に進行した漿液性腺癌では CD8 陽性 TILs が多い群の生存期間がより長いものの、進行期 I 期・II 期の比較的早期の漿液性腺癌では、CD8 陽

性 TILs の浸潤数と生存期間の関連があるとは言えなかった。III 期以上に進行した漿液性腺癌では、腫瘍細胞が NY-ESO-1 や HLA class I を発現する群、あるいは CD1a 陽性細胞がより多く浸潤している群では CD8 陽性 TILs が多い群の生存期間が有意差を持って延長していた。ただし腫瘍細胞に NY-ESO-1 や HLA class I の発現が見られない群、CD1a 陽性細胞の浸潤が乏しい群では、CD8 陽性 TILs の多寡と予後との相関は確認されなかった。

【考察・結論】 Tumor escape が成立していると考えられる進行癌であっても抗原特異的な免疫反応が存在しており、癌の生物学的な振る舞いに影響を与えているものと考えられた。

4. 気管支喘息発症における ASK1 の関与

(免疫学講座) 高田 栄子、古畑 昌枝、水口純一郎
(動物実験センター) 須藤カツ子

【目的】 喘息の発症には Th1, Th2, Th17 などの T 細胞サブセットが重要な役割を果たしていると言われている。一方、MAPK (mitogen-activated protein kinase) ファミリーに属する ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) は JNK (Jun N-terminal kinase) の上流に位置し、炎症反応に関与していることが報告されている。我々は ASK1 が OVA 誘導性気管支喘息の発症に関与しているか否か ASK1 遺伝子欠損マウスを用いて検討した。

【方法】 野生型および ASK1 欠損型の 8~12 週令メス C57BL/6J マウスを用いた。気管支喘息は 10 µg OVA を 7 回腹腔内投与し、3 週間後に 200 µg OVA を 3 回点鼻して誘導し、最終点鼻 24 時間後に実験を行った。TNF-α による喘息は 3 回もしくは 4 週間 TNF-α を点鼻して誘導した。組織学的解析は肺の HE 染色と PAS 染色を行った。気管支肺泡洗浄液 (BALF) の細胞数および細胞の種類はシスメックス社の多項目自動血球分析装置で測定した。気道過敏反応は BUXCO 社の測定装置で計測した。サイトカインは Meso Scale Discovery 社の SECTOR Imager と酵素抗体法で、血清中の OVA 特異的免疫グロブリンは酵素抗体法で測定した。

【結果】 ASK1 欠損マウスでは OVA による気道過敏反応と肺の炎症が抑制され、BALF 中の炎症細胞数および好酸球数の減少と血清中の IgE の低下が見られ、気管支喘息の発症が抑制された。さらに BALF 中の TNF-α 濃度が低下し、TNF-α 産生細胞の割合が減少していた。また、脾臓細胞の OVA に対する反応性に差は認められなかったが、所属リンパ節細胞の OVA に対する反応性は低下していた。一方、TNF-α 誘導性気道過敏反応では野生型と ASK1 欠損マウスとの間に差は見られなかった。また BALF 中の炎症細胞数の差も認められず、好酸球は両方のマウスで誘導されなかった。したがって、TNF-α に対する反応性に差はないと示唆