

効果を示した。A2058、HMV-I に対する抗腫瘍効果はそれぞれ細胞周期停止とアポトーシスであった。In vivo においてもヌードマウスに作成した皮下腫瘍に対し LAQ824 (20 mg/kg/day)、CRA (30 mg/kg/day) あるいは併用療法で治療した。A2058、HMV-I に対し、それぞれ 61%、82% の抗腫瘍効果を認めた。レチノイン酸受容体の発現はヒストンアセチル化とメチル化という Epigenetics 異常により発現抑制されているが、LAQ824 により再発現された。2 つの黒色腫細胞株に対する異なる抗腫瘍効果はアクチン安定性に関与する遺伝子 SM22 の誘導に関するかもしれない。これらヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 LAQ824 はレチノイドとともに相乗的な抗腫瘍効果を示し、悪性黒色腫に対する全く新しい治療のアプローチになる可能性が示された。

#### 7. ナイーブ樹状細胞腫瘍内注入療法と既存癌治療との併用療法の前臨床マウス実験の意義と今後の臨床応用の可能性

(外科学第一) 佐治 久、西條 天基、大平 達夫  
坪井 正博、平野 隆、加藤 治文  
(スタンフォード大学医学部病理学部)

Wenru Song, Edgar G Engleman

90 年代後半より、樹状細胞の機能の解明とともに、その抗原提示能を利用した癌ワクチン療法が開発された。様々な癌種をターゲットとした樹状細胞癌ワクチン療法の臨床試験も試みられたが、未だ満足する効果は得られていない。原因には、① 有効な癌抗原同定が困難であり、② 単一の癌抗原でのワクチン療法の限界がある。また、③ 担癌患者における免疫不全、④ さらに他の既存癌治療と比べ、免疫治療自体の腫瘍殺傷能力が弱いため、免疫療法単独での抗癌治療には限界がある。2001 年 Tong (Cancer Res) らが、ナイーブ樹状細胞腫瘍内注入療法と抗癌剤治療併用の効果がマウスモデルにて証明。その後、放射線治療、凍結療法に置いても有効性が証明された。今回、我々は光線力学的治療との併用においても、有効性を証明し得た。特に B16 マウスモデル (poorly immunogenic) に置いて CR が得られ、中には、vertigo (白斑) の認められたものもある。転移モデル (両側腫瘍、肺転移) においても、併用効果による全身性抗癌効果が証明され、今後の第 1 相臨床試験としての臨床応用が期待される。

#### 8. 進行腎癌における樹状細胞を用いた免疫細胞治療

(泌尿器科学) 大野 芳正、宮川 絢子、坂本 昇  
竹内 尚史、吉岡 邦彦、青柳貞一郎  
大堀 理、並木 一典、堀口 裕  
中神 義弘、榎藤 立男、秦野 直  
橘 政昭

【背景と目的】 腎癌は化学療法・放射線療法に抵抗性であり、免疫療法が唯一有効とされるものの必ずしも満足できるものではない。そこで今回我々は樹状細胞とインターロイキン 2 併用療法の有効性について検討することを目的とした。

【対象と方法】 既存治療に抵抗性を示す進行腎癌 15 例を対象とした。樹状細胞は、leukapheresis または末梢血 50 ml より単核球を分離した後 GM-CSF と IL-4 を添加し 2 週間培養して誘導、投与前に tumor lysate を負荷した。原則として 2 週間毎に皮下注射にて投与した。IL-2 は 10<sup>5</sup> 万単位を週 2 回点滴静注で継続した。

【結果】 15 例の観察期間は 3~20 ヶ月 (中央値 12 ヶ月) で、MR 2 例 (肺、膵) で、また PD であった 13 例のうち 2 例では一時的に肺転移の縮小を認めた。全例重篤な副作用は認められなかった。

【結論】 樹状細胞と IL2 併用の免疫細胞治療は、一部の進行腎癌に対する有効な治療法と期待されるが、今後のさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

#### 10. タクロリムス(FK506)の硝子体内投与による実験的ぶどう膜炎抑制機序の解明

(眼科学) 大井 桂子、慶野 博、村瀬 耕平  
山川 直之、毛塚 剛司、竹内 大  
後藤 浩、白井 正彦

目的: タクロリムス硝子体内投与の実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎 (EAU) の抑制効果と、その機序について検討する。

方法: ルイスラットに IRBP ペプチド (R14) 0.5 ug を免疫後、12 日目にタクロリムスを硝子体内に投与し、臨床所見を経時的に観察した。48 時間後に眼球を摘出し病理組織学的に検討した。また摘出眼球から得られた上清中のサイトカインを ELISA 法にて測定した。一方正常ラットの腹腔マクロファージを採取し、タクロリムス添加にて TNF- $\alpha$  産生量を ELISA 法で測定した。

結果: タクロリムス投与眼では対照群と比較し臨床所見・病理組織学的所見ともに有意に炎症が抑制されており、また IFN- $\gamma$  および TNF- $\alpha$  の産生が有意に抑制されていた。*in vitro* でもタクロリムス添加でマクロファージの TNF- $\alpha$  産生が有意に抑制されていた。