P-275 *In vivo*, *In vitro*における腎細胞癌に対する電撃化学療法の基礎的検討

愛知医科大学泌尿器科¹⁾, 同第2病理学²⁾

三井健司¹⁾, 吉川和宏²⁾, 瀧 知弘¹⁾, 赤堀将史¹⁾, 宮川嘉真¹⁾, 山田芳彰¹⁾,
本多靖明¹⁾, 深津英捷¹⁾

【目的】最近, 他領域において電撃化学療法という癌治療法が注目されている。これは腫瘍に高圧パルス波を通電し癌細胞膜に細孔を生じさせ投与された抗癌剤の取り込みを増加させ抗腫瘍効果を高めるものである。我々は抗癌剤に対し反応性の乏しい腎細胞癌について, 坦癌マウスおよび試験管内において本法による各種抗癌剤の抗腫瘍効果を検討した。【方法】ヌードマウス皮下に, CCF-FC-2 (腎癌細胞) を移植し実験に供した。使用薬剤はBLM, 5-FU, MMC, VBLで各々LD₅₀の1/10を腹腔投与し(D+), 30分後麻酔下に電極を腫瘍の両側に刺入し高圧パルス波を負荷した(E+)。薬剤投与電圧負荷群(D+, E+), 電圧負荷単独群(D-, E+), 薬剤投与単独群(D+, E-), 未処理群(D-, E-)の4群に分け, 隔日で腫瘍サイズを計測した。また, BLM投与群に於いては投与濃度をLD₅₀の1/10に加え1/100, 1/1000にても検討した。また坦癌マウスより腫瘍を採取し組織学的に検討した。さらに, *In vitro*において本法による抗腫瘍効果をMTT Assayにて検査した。【結果】BLM LD₅₀の1/10投与に於いての(D+, E+)群は, 施行4日目には腫瘍は消失し, 11日目に再び出現, しかし, 腫瘍増殖は20日目においても施行初日のサイズの47.8%にとどまった。(D-, E+)群や(D-, E-)群は, (D-, E-)群と比較して抗腫瘍効果は認められなかった。BLMにおける電圧負荷群においてLD₅₀の1/100, 1/1000でも腫瘍の増殖抑制効果を認めた。他の抗癌剤では, 電圧負荷においても抗腫瘍効果は認められなかった。*In vitro*においても, BLM投与電圧負荷群において有意な殺細胞能が観察された。BLM投与電圧負荷群では組織学的にも抗腫瘍効果が観察され, さらに, 本法による腫瘍細胞のDNAの断片化が観察された。【結語】腎細胞癌において, *In vitro*, *In vivo*共に, BLM投与電圧負荷群で抗腫瘍効果が認められ, 化学療法の増強法として本法の有用性が示唆された。

P-276 抗CD3抗体被覆腫瘍ワクチンの抗腫瘍効果

防衛医科大学校¹⁾, コーネル大学²⁾

浅野友彦¹⁾, 辻 明¹⁾, 小田島邦男¹⁾, 中島史雄¹⁾, 早川正道¹⁾,
中村 宏¹⁾, Manikkam Suthanthiran²⁾

【目的】近年腫瘍細胞に各種のサイトカイン遺伝子を導入した腫瘍ワクチン療法が開発され, 臨床応用も始まっているが, 手技的な煩雑さやベクターウイルスなどの問題点も残されており, まだ広く普及するに至っていない。一方抗CD3抗体は, T細胞を活性化させ種々のサイトカインの産生を刺激する作用を持っている。我々は, 腫瘍細胞表面に抗CD3抗体を化学的に結合させ, T細胞を直接活性化できるようにした抗CD3抗体被覆腫瘍ワクチンを作製し, その抗腫瘍効果について検討を加えた。【方法】1. クロスリンカーを使い, Renca細胞 (Balb/cマウス由来腎癌細胞) 表面に抗CD3抗体のFc鎖を結合させ, 抗CD3抗体被覆腫瘍ワクチン (被覆腫瘍ワクチン) を作製した。2. *In vitro* で, 抗CD3抗体被覆Renca細胞とマウス脾細胞を混合培養し, 培養上清中のGM-CSF, IL-6濃度を測定した。3. マウス肺転移モデルを用い, 肺転移形成後7日目に腫瘍ワクチン (wild type Renca細胞) 1x10⁵個, または被覆腫瘍ワクチン1x10⁵個を皮下投与し, その抗腫瘍効果を比較検討した。【結果】1. FACS解析の結果, クロスリンクにより約40%のRenca細胞が抗CD3抗体で被覆されていた。2. 脾細胞とRenca細胞 (wild type) との混合培養上清中のGM-CSF, IL-6濃度は各々 6, 9 pg/mlであり, 被覆Renca細胞との混合培養上清中では各々 23, 88 pg/mlであった。3. 腫瘍ワクチン (wild type) 皮下投与群の肺転移抑制率は31%であるのに対し, 被覆腫瘍ワクチン皮下投与群では62%と肺転移抑制効果は有意に増強された (p<0.02)。【結論】抗CD3抗体で被覆することにより, Renca細胞はサイトカイン刺激作用を有するようになった。さらに, 腫瘍ワクチンとしての抗腫瘍効果も増強され, 本法の腎癌患者に対する免疫療法としての臨床応用の可能性が示唆された。