432 (481)

PP-413 HLA class II DQ Antibody Production Before Kidney Graft Failure

テラサキファウンデーション¹⁾, マイアミ大学²⁾
水谷 一夫¹⁾, エクキュエナージ バイオレット²⁾,
ミラー ジョシュア²⁾, テラサキ ポール¹⁾

Aims: HLA DQ is one of the new HLA inetrested parts to effect graft failure. In addition, single antigen beads method allows us to detect specific antibodies like donor-specific antibody(DSA). Therefore, we focused on DQ antibody of kidney transplants. **Methods:** We retrospectively examined DQ antibodies from 65 patients who rejected their grafts (Graft failure group:GF) and 33 functioning patients as controls.(Functioning group:GS) Two Samples were selected each patient; One was drawn at pre- or early post-transplant period. Another samples were collected at before-failure(GF) or recent periods (GS). **Results:** DQ antibodies were found in a significantly higher incidence among GF (28%) than GS (9%) ($p < 0.05$). Among 18 who had DQ antibodies in the GF, 13 (72%) had DQ DSA. In addition, positive patients of DQ DSA had higher Fluorescent Intensity(FI) than those of DQ non-DSA. ($p < 0.05$) **Conclusions:** These results indicate that DQ antibodies might be the cause of flure and more frequently present than among those who had functioning grafts, and FI could be imporant for monitoiring of graft failure.

PP-414 固形癌細胞における DR4、DR5 を標的とした腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド受容体抗体と低濃度アドリアマイシンの併用によるアポトーシス増強

香川大学医学部泌尿器科学

呉 秀賢, アハメド マムド アブデリ ハメド,
乾 政志, 杉元 幹史, 筧 善行

【目的】腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド (TRAIL) 受容体である Death receptor 4 及び 5 (DR4 及び DR5) は新規分子標的として注目されている。我々は固形癌細胞を用いて、DR4、DR5 を標的とした抗 DR4、DR5 モノクローナル抗体 HGS-ETR1、HGS-ETR2 と種々の低濃度抗癌剤との併用効果を検討し、その作用機構を解析した。**【方法】**細胞障害活性は MTT 試験にて測定し、相乗効果の有無は Isobolography 法で解析した。DR4、DR5 の発現は Western Blot などで解析した。**【結果】**ACHN 腎癌株化細胞を HGS-ETR1、HGS-ETR2 とアドリアマイシン (ADR)、5-Flurouracil または Vinblastine とで併用処理したところ、ADR との組み合わせのみが相乗効果を示した。この相乗効果は NucleoCounter でも確認された。初期腎癌培養細胞、前立腺癌、膀胱癌、肺癌細胞に対しても同様な相乗効果が認められた。処理の順序を検討したところ、先に ADR で処理した後 HGS-ETR1 または HGS-ETR2 で処理した方が腎癌細胞に対する細胞障害活性が有意に強かった ($P < 0.05$)。また、低濃度の ADR (0.1-1 ug/ml) は腎癌細胞における DR4、DR5 の発現を顕著に増強した。さらに、ADR と HGS-ETR1/HGS-ETR2 併用によるカスパーゼ活性化とアポトーシス増強が観察された。**【考察】**固形癌に対する抗 TRAIL 受容体抗体と低濃度 ADR との併用治療が有望であることが示唆された。

PP-415 腎細胞癌における RASSF1A メチル化の不均一性とその生物学的意義

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学¹⁾, Otago University, Cancer Genetics Laboratory²⁾
渡部 淳¹⁾, 伊藤 哲之¹⁾, 小川 修¹⁾,
Anthony Reeve²⁾

【目的】RASSF1A は Ras 経路の構成分子であり、淡明型腎細胞癌 (CRCC) にて高頻度にメチル化を受けうる癌抑制遺伝子のひとつである。今回我々は CRCC 組織の RASSF1A 活性化状態の不均一性について報告をする。**【対象と方法】**当科にて加療をうけた CRCC58 症例を対象とした。各症例の腫瘍および正常腎より DNA, RNA を抽出、プロモーター領域、Exon1 領域の 2 か所 におけるメチル化状態を methylation specific PCR にて評価、またその発現状態は定量的 PCR にて評価した。**【結果】**CRCC 症例の正常腎の大部分において高メチル化がおきていることが判明した (Exon1:97%, プロモーター:67%)。一方腫瘍組織では、58%の症例において、正常腎に比較しメチル化の維持・増加を認めたが、42%の症例ではむしろ減少しており且つ G3 腫瘍の頻度が有意に高かった。このメチル化は mRNA 発現量と有意に相関し、転写制御を反映していると考えられた。**【考察】**RASSF1A の高メチル化は正常腎において加齢にともない進行する。Low grade 腫瘍は発癌に伴いその高メチル化を引き継ぐが、一方 High grade 腫瘍ではそのメチル化頻度は低く、両者は異なった epigenetic process を経て癌化に至る可能性がある。

PP-416 腎細胞癌周囲に浸潤したマクロファージが産生する thymidine phosphorylase 活性は T1aNOMO 腎癌の腎部分切除ライン決定の根拠となり得る

浜松医科大学医学部泌尿器科学¹⁾, 富士宮市立病院泌尿器科²⁾, 聖隷三方原病院泌尿器科³⁾
高山 達也¹⁾, 劉 紅明¹⁾, 高岡 直央¹⁾, 甲斐 文丈²⁾,
杉山 貴之¹⁾, 青木 高広³⁾, 細川 真吾¹⁾,
今西 武志¹⁾, 原田 雅樹¹⁾, 古瀬 洋¹⁾, 麦谷 莊一¹⁾,
牛山 知己¹⁾, 大園 誠一郎¹⁾

【目的】thymidine phosphorylase (TP) は血管新生を促し、腫瘍の浸潤や転移に関与していると考えられている。今回我々は、腫瘍から 5mm の腎部分切除で、根治的切除が可能であるか検討する。**【方法 1】**根治的腎摘を施行した 47 例の摘出標本の腫瘍部、腫瘍周囲 (腫瘍から約 5mm)、正常部 (腫瘍から最遠位部) の TP 活性の測定と抗 TP モノクローナル抗体と HAM56 で免疫染色し、臨床病理学的因子との関係について検討した。**【結果 1】**腫瘍周囲部の TP 活性は腫瘍部より低く、正常部より高かった。腫瘍周囲の TP 活性の上昇は腫瘍浸潤でなく、マクロファージによると考えられた。腫瘍周囲の TP 活性は T 分類、異型度、浸潤様式の進展に伴って上昇した。一方、pT1 症例に限って検討すると、腫瘍周囲部の TP 活性は全例での検討と同様であったが、T 分類、異型度、浸潤様式との関連はなかった。**【方法 2】**以上の結果から、T1a 症例を対象に腫瘍部から 5mm の切開線で腎部分切除を行う prospective study を計画した。**【結果 2】**11 例に対して腎部分切除を施行した。平均観察期間は 48.3 ヶ月で全例再発なく生存中である。術前後で腎機能に差はなかった。**【結論】**T1a 腎細胞癌の腎部分切除では腫瘍部から 5mm の切除ラインで十分であり、根治的切除が可能であることが示唆された。