

全く依存していないことが明らかとなった。

既に我々はマクロライド系抗生剤クラリスロマイシン (CAM)、アジスロマイシンが種々の細胞でオートファジーの阻害効果を発現することを報告した (Moriya S, et al. Int J Oncol, 2013)。GEF と CAM との同時添加培養により、NSCLC 細胞株全てにおいて殺細胞効果が増強した。一方、CAM 単独では、細胞毒性は観察されなかった。また、GEF 単独に比べて GEF+CAM 併用により、小胞体 (ER) ストレス関連遺伝子であるアポトーシス誘導性転写因子 CHOP ならびに分子シャペロン GRP78 の発現が上昇した。Chop^{-/-}MEF 細胞株は Chop^{+/+}MEF 細胞株と比較して、GEF/GEF+CAM に対する感受性が低下し、siRNA 法で CHOP をノックダウンした PC-9 細胞株においても同様な現象が再現された。

以上より、1) GEF によるオートファジー誘導能は EGFR とは全く独立した経路で誘導され、かつ、細胞保護的に機能している。2) CAM との併用によりこの細胞保護的オートファジーを阻害することで、ER-ストレス負荷の増大を伴って殺細胞効果が増強することが明らかとなった。これより NSCLC に対する TKI 療法における CAM 併用の有用性が示唆された。

P3-44.

GSK3β inhibitors による子宮内膜癌発現抑制効果の検討：PI3K 経路阻害による発癌抑制効果について

(産科婦人科)

○森竹 哲也、井坂 恵一
(藤東クリニック)

藤東 敦也

【目的】 近年増加傾向にある子宮体癌の増加傾向の危険因子として糖尿病があげられる。新しい糖尿病治療として、躁鬱病治療薬である lithium chloride (LiCl) があるが、これには GSK3β 阻害作用があることが知られている。その作用により Phosphoinositide 3-Kinase 経路の阻害が予測されることから、子宮内膜癌細胞株に対する効果を検討した。

【方法】 子宮内膜癌細胞株数種と、正常子宮内膜細胞に対し、LiCl と GSK3β 阻害薬 (BS216763) による反応を検討した。細胞の増殖能を MTT Assay に

より評価し、PTEN および AKT/PKB 伝達経路に含まれる因子を、Western Blot 法と Realtime RT-PCR 法を用いて検討した。

【結果】 MTT Assay の結果、内膜癌細胞株の一部に LiCl による増殖抑制を認めたが、増殖抑制は認められないものもあった。正常細胞には間質細胞には変化がみられなかったが、腺細胞には増殖抑制を認めた。Western Blot 法の結果は一部に PTEN の発現が認められず、KLE には Cyclin D1 の発現が認められなかった。LiCl による増殖抑制機構の検討では、LiCl 添加による Cyclin D1 の発現低下を認めるものと認めないものがあった。さらに、LiCl 添加により GSK3β Y216 リン酸化の減少を認めた。

【結語】 GSK3β は AKT と PTEN 伝達系に関与し、子宮内膜癌細胞の発生に関係することが示唆された。LiCl は子宮体癌治療に関する新たな選択肢となりうる。

P3-45.

小児腹部固形腫瘍に対するレザフィリンを用いた光線力学的治療の有用性についての検討

(消化器・小児外科学)

○林 豊、四柳 聡子、長江 逸朗
粕谷 和彦、勝又 健次、土田 明彦

【緒言】 小児三大腹部固形腫瘍として神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫がある。いずれの腫瘍も術前・術後に集学的な治療を必要とし、手術による腫瘍切除も重要である。また、小児の体には負担も大きく、将来的な QOL にも大きな影響を及ぼすため、副作用・将来的な影響を考えると低侵襲性であることが望ましい。光線力学的治療 (photodynamic therapy; 以下 PDT) は、腫瘍親和性の高い光感受性物質に至適な波長のレーザーを照射することで生じる一重項酸素の抗腫瘍効果を利用した局所治療法である。PDT は患者への侵襲が小さく、反復治療が可能であり、光線過敏症を除けば目立った副作用はない。そのため、術後や化学療法後の患者にも施行可能な可能性がある。今回我々は、培養細胞株を用いてこれらの腫瘍に対する PDT の有用性を検証した。

【方法】 神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫の細胞株 (CHP134, G401, HUH-6) を用いた。異なる濃度のレザフィリンを含む培地にて、1) レザフィリンの

細胞内への取り込み量、2) 10 J/cm² のレーザーを照射し、細胞の生存率を調べた。3) In vivo では G401 と CHP134 のヌードマウス皮下に腫瘍を作り、レザフィリン投与群 (12.5 mg/kg i.v.) と生食投与群でレーザー照射 (10 J/cm²) を行い、経時的に腫瘍の増大を観察した。

【結果】 1) 3細胞とも添加したレザフィリン量に応じて細胞内への取り込みの増加が見られた。肝芽腫である HUH-6 において著しいレザフィリン取り込みがみられた。2) G401、HUH-6 における LD95 はそれぞれ 22 ug/ml、11 ug/ml であった。CHP134 は 25.0 ug/ml においても細胞生存率 20% であった。3) 腫瘍増大抑制は G401 においては 6 日目から差が出始め、14 日まで 23~39% の抑制効果が見られた。CHP134 においては 3~6 日まで 50% の抑制効果を認めた。

【結語】 PDT は術後の補助的治療法として、患者自身に負担の少ない治療法として期待できる。

P3-46.

肝細胞癌に対するマルチポーラ針によるラジオ波焼灼療法の治療成績：モノポーラ針との比較検討

(消化器内科学)

○竹内 啓人、小林 功幸、杉本 勝俊
小川 紗織、安藤 真弓、佐野 隆友
森 俊文、古市 好宏、中村 郁夫
森安 史典

(八王子：消化器内科)

平良 淳一、今井 康晴

【目的】 ラジオ波焼灼療法 (RFA) は肝細胞癌 (HCC) に対する主たる局所治療である。これまでモノポーラ針が主体であったが、近年、マルチポーラ針が発売され、穿刺アプローチのバリエーションが豊富となった。今回マルチポーラ RFA による治療成績についてモノポーラ RFA と比較検討したので報告する。

【対象と方法】 対象は HCC に対して RFA を施行した 143 症例 224 結節を対象とした。マルチポーラ RFA は Celon POWER、モノポーラ RFA は Cool-tip RF system、RITA を使用した。結節データベースよりモノポーラ群とマルチポーラ群の背景因子の比

較、全症例および両群における RFA の局所再発率・合併症、ロジスティック回帰で合併症の危険因子について解析した。

【結果】 症例の内訳：男性 93 例、女性 50 例。平均年齢 72 歳。Child-pugh 分類：A 137 例、B 6 例で、成因は HCV/HBV/NBNC が 88/14/41 例であった。平均腫瘍径 16 mm (5-60 mm)、腫瘍個数 (1/2/3/>4) は 167/39/9/8 例、平均観察期間 4.1 年、モノポーラ群とマルチポーラ群はそれぞれ 163 結節、61 結節であった。背景比較では、マルチポーラ群では肝表面に存在する HCC、人工腹水例が多かった ($P=0.001$)。RFA 1 年後の局所再発率は 10.8% で、モノポーラ群とマルチポーラ群の局所再発率に有意差は認めなかった。RFA による合併症は 17% に認め、その内訳は胸水 12 例、腹水 2 例、腹腔内出血 2 例、皮下出血 2 例、肝膿瘍、胆道出血、肋間動脈損傷、胆管炎等であり、腹膜播種は認めなかった。マルチポーラ群はモノポーラ群に比し、合併症の頻度がやや高い傾向を認め (25% vs 13%, $P=0.11$)、出血例が有意に多かった (11% vs 2%, $P=0.02$)。合併症の独立危険因子は RFA 針の本数 (OR 2.28 CI 1.05-4.90) であった。

【まとめ】 マルチポーラ RFA とモノポーラ RFA は腫瘍の局在により治療選択されており、局所制御能は同等であったが、マルチポーラ RFA の合併症の頻度はモノポーラ RFA よりやや高く、注意が必要である。

P3-47.

非乳頭部原発十二指腸腫瘍に対する治療法選択—臨床病理学的検討および内視鏡治療成績から—

(消化器内科)

○竹内 眞美、福澤 誠克、草野 央
八木 健二、辻 雄一郎、八木 直子
佐藤 丈征、鈴木 翔、後藤田卓志
森安 史典

(内視鏡センター)

河合 隆

【目的】 当院で経験した非乳頭部原発性十二指腸腫瘍 47 例に対する臨床病理学的検討と内視鏡治療の有用性を検証したので報告する。