

脾臓におけるサイトカイン産生を調節しており、この調節機序の破綻が自己免疫疾患の発症に関わっていると思われる。

4. ヒト皮膚 T 細胞リンパ腫株に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤とレチノイン酸の抗腫瘍効果の検討

(皮膚科学) 加藤 雪彦、江草 智津、前田 龍郎
坪井 良治

皮膚 T 細胞リンパ腫の治療を困難にしているのは薬剤耐性である。多くの悪性腫瘍と同様、皮膚 T 細胞リンパ腫においてもレチノイン酸耐性が認められる。我々は、悪性黒色腫、前立腺癌などにおいて、レチノイン酸受容体 β (RAR β) はエピジェネティクス機構により発現が抑制されているが、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤はそれを再発現させ抗腫瘍効果を示すことを報告してきた。HDAC 阻害剤は、一昨年より本邦でも、皮膚 T 細胞リンパ腫の治療に使われるようになった。今回、ヒト皮膚 T 細胞リンパ腫においてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 MS-275 とレチノイン酸 Am80 の併用による抗腫瘍効果の検討を行った。ヒト T 細胞リンパ腫細胞株 SeAx に対する薬剤の効果をも MTT アッセイで検討したところ、HDAC 阻害剤の濃度依存性に増殖抑制効果を示し、レチノイン酸との併用により相加効果を示した。その抑制効果は、FACS を用いて検討したところ、細胞周期停止ではなくアポトーシス誘導によるものであった。また、RAR β 2 はプロモーター領域のヒストン脱アセチル化と DNA メチル化により発現が抑制されているが、HDAC 阻害剤とレチノイン酸の投与により再発現した。またいくつかのヒストンメチル化マーカーについても検討した。さらに、NOD-SCID マウス皮下に作成した *in vivo* モデルにおいても、併用療法は顕著な抗腫瘍効果を示した。以上の結果より、エピジェネティクス機構により抑制されていたレチノイン酸受容体が再発現し、HDAC 阻害剤とレチノイン酸の相加的な抗腫瘍効果が発揮されたと考えられた。皮膚 T 細胞リンパ腫に対する新しい治療法の臨床応用が期待される。

5. IgG4 関連眼疾患における Th 細胞の関与

(眼科) 上田俊一郎、白井 嘉彦、木村 圭介
後藤 浩

【目的】 IgG4 関連疾患とは、全身の様々な臓器に IgG4 陽性のリンパ形質細胞浸潤を伴う腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変がみられる病態である。一方、IgG4 関連眼疾患は他の眼窩リンパ増殖性疾患、なかでも低悪性度リンパ腫 (MALT リンパ腫) との鑑別が困難なことがある。今回我々は、IgG4 関連眼疾患の Th 細胞の発現パターンを検討したので報告する。

【方法】 東京医大病院眼科を受診し、最終的に確定診断に至った IgG4 関連眼疾患 12 例、眼窩 MALT リンパ腫 12 例を対象とした。摘出した腫瘍に対し、フローサイトメトリーを用いて CD4 陽性 T 細胞内の IFN- γ (Th1)、IL-4 (Th2)、IL-17 (Th17) の発現を解析した。

【結果】 IgG4 関連眼疾患では、CD4 陽性 T 細胞内に Th1 細胞 4.02%、Th2 細胞 0.73%、Th17 細胞 0.21% と、腫瘍内に Th1 優位な浸潤がみられた。また、眼窩 MALT リンパ腫でも Th1 細胞 11.58%、Th2 細胞 1.12%、Th17 細胞 1.24% と、腫瘍内に Th1 優位な浸潤がみられた。

【結論】 多くの既報によれば、IgG4 関連疾患の病態には Th2 細胞の関与が指摘されている。しかし、本研究では Th1 細胞優位の免疫系が病態に関与している可能性が示唆された。

6. 健康小児に発症した Clostridium difficile 関連腸炎の 4 例

(小児科) 木村 将裕、志村 優、長尾 竜兵
佐藤 智、西亦 繁雄、熊田 篤
河島 尚志

【はじめに】 抗菌薬や抗腫瘍薬の使用により正常細菌叢が破壊され Clostridium difficile (CD) 関連腸炎 (CDAD) が引き起こされる事は知られている。今回、健康小児に発症した CDAD を 4 例経験したので報告する。

【症例】 症例 1: 7 歳 2 か月女児。発熱あり近医で CAM 内服処方される。その後も症状持続するため CLDM、AZM、CTR、CDTR-PI 投与されていた。8 日後に嘔吐、下痢が出現したため精査目的に当院入院となった。腹部 CT にて結腸壁の浮腫性肥厚とリンパ節の腫大を認めた。下部消化管内視鏡 (CF) ではリンパ濾胞が増加しており、経過中 CDtoxin 陽性となり CD 関連腸炎と診断した。経口 VCM 投与にて症状の改善を認めた。症例 2: 5 か月男児。発熱が持続するため精査目的に受診。採血上、炎症反応高値を認め同日入院した。CTR 開始し、第 2 病日より ABPC/SBT、AZM 追加した。その後も発熱持続し、冠動脈の輝度亢進を認めることから川崎病と診断してアスピリン、ステロイドパルスを行った。入院経過中に頻回の下痢が出現、CDtoxin 施行したところ陽性であった。下痢は抗菌薬の中止にて自然軽快した。症例 3: 3 か月男児。半月前より 1 日数回の肉眼的血便を認め来院。CDtoxin 陽性であった。末梢血好酸球数高値であり、アレルギー性腸炎を疑い注腸造影施行した所、粘膜の不整な所見を認めた。外来にて食事内容の調節を行い、次第に血便の改善を認めた。症例 4: 5 歳 3 か月男児。慢性中耳炎の診断で抗菌薬を変更しつつ断続的に加療していた。経過中に腹痛が出現し、軟便が持続したため当科受診。CDtoxin 陽性であり精査目的に入院した。CF ではリンパ濾胞や偽膜の形成は認めなかった。CDAD に対し経口 VCM を開始

した。10日間投与後下痢症状消失し退院した。

【考察・まとめ】 CD 関連腸炎の症例を4例経験した。小児の CD 関連腸炎は成人の病態と異なる可能性がある。CD-toxin 検査陽性であった場合、患児の年齢、リスクファクター、重症度などを検討し、治療方針を決定する必要がある。

7. 当科における rituximab を使用した血液型不適合腎移植の検討

(八王子医療センター 外科学第五)

岩本 整、中村 有紀、今野 理
横山 卓剛、河地 茂行、島津 元秀

血液型不適合腎移植は、ドナープールが諸外国と比べ極端に少ない我が国においてドナーを増やすために積極的に導入されており世界をリードしているのが現状である。血液型不適合関連合併症を防ぐため、周術期抗ドナー血液型抗体の除去および産生抑制が必要である。すなわち抗体除去のため術前血漿交換および代謝拮抗剤投与がなされ、産生抑制のため代謝拮抗薬の投与や脾臓摘出や Rituximab (Rit) 投与が行われる。近年では脾臓摘出より Rit 投与する施設が増加している。一方当科においても2004年2月から血液型不適合腎移植プログラムをスタートさせ2013年4月までに施行された生体腎移植術130例中35例(27%)が血液型不適合であった。術前2週間前より Rit 200 mg/body を投与し1週間前より代謝拮抗薬を投与している。抗ドナー血液型抗体価を術直前に8倍以下を目標に血漿交換を行っている。当科における血液型不適合腎移植は適合例と同様の成績であり積極的に導入されるべき医療と考えている。

8. 慢性骨髄性白血病患者のイマチニブ治療中止後の分子遺伝学的完全寛解維持にはNK細胞の活性化維持が重要である

(医学総合研究所 免疫制御研究部門)

溝口 出、善本 隆之

(内科学第一) 片桐誠一朗、田内 哲三、木村 之彦
大屋敷一馬

(免疫学) 水口純一郎

(健診予防医学センター)

木村 之彦

(日本医大 血液内科)

猪口 孝一

(医学総合研究所 分子腫瘍研究部門)

大屋敷純子

近年、イマチニブ治療により分子遺伝学的完全寛解(CMR)を2年以上維持している慢性骨髄性白血病(CML)患者は、再発することなくイマチニブ治療を中止できる可能性が高いことが明らかになってきている。一方、このような患者

でも、白血病幹細胞が残存している場合もあることが報告され、免疫監視機構の重要性が指摘されている。そこで、本研究ではCML患者でイマチニブ治療を安全に中止するための免疫学的な変化を見出すことを最終目標として、3つのCML患者グループ(CMRグループ: イマチニブを服用し2年以上CMRを維持している患者、fluctuating CMRグループ: イマチニブを服用しCMRは維持できないが2年以上分子遺伝学的大反応を維持している患者、STOP-IM: イマチニブ服用中止後6ヶ月以上CMRを維持している患者)と健康人の末梢血単核球(PBMC)を用いて、種々の細胞表面マーカーや細胞内のエフェクター分子に対する特異的抗体で染色し、フローサイトメーターでそれらの分子の発現を解析し比較検討を行った。その結果、IFN- γ^+ CD3 $^-$ CD56 $^+$ 細胞などのエフェクターNK細胞の割合が、fluctuating CMRグループと健康人グループに比較してSTOP-IMやCMRグループで有意に上昇していた。さらに、この高いNK細胞の活性化は、イマチニブ治療中止後3年以上も維持されていた。これに対して、IFN- γ^+ CCR7 $^-$ CD45RO $^+$ CD8 $^+$ 細胞などのいわゆるエフェクターメモリーCD8 $^+$ T細胞の割合は、CMRやfluctuating CMRグループに比べSTOP-IMや健康人で有意に高かった。以上の結果より、NK細胞とCD8 $^+$ T細胞の免疫学的な活性化がCML患者のCMRへの導入および維持に関与している可能性が示唆された。特に、CD8 $^+$ T細胞の活性化はイマチニブ治療中のCMRの継続に貢献していると考えられ、以上よりNK細胞の活性化の程度は、イマチニブ治療を安全に止められるか続けるかの免疫学的な判断基準になり得ることが期待される。

9. がん免疫病態とその制御—効果的ながん治療を目指して—

(慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 細胞情報研究部門)

河上 裕

近年、がんワクチン、抗CTLA-4/PD-1/PD-L1抗体投与、培養T細胞を用いた養子免疫療法など、複数のがん免疫療法の臨床試験で明確な治療効果が認められ、米国臨床腫瘍学会(ASCO)でも、この数年免疫療法が一大トピックスとなり、世界的に大企業も参入したがん免疫療法の開発が進められている。特に免疫療法では長期延命症例が認められ、耐性出現のために長期延命が必ずしも成功していない分子標的薬とは異なる全身性がん治療法として期待されている。しかし、現状では効果が得られる症例は多くなく、さらなるがん免疫病態の解明による、強力な免疫療法の開発と効果が期待できる症例を選択するバイオマーカーの開発が進められている。

臨床でみられるがん細胞は、長年に渡る発生過程で免疫