

【結果】 高 CO₂ は脂肪細胞への分化を促進したが、低 CO₂ は分化を抑制した。一方、脂肪細胞の肥大には高 CO₂ は影響しなかった。高 CO₂ による脂肪細胞への分化促進作用は、培養液の酸性化には依存せず、低 O₂ 下の高 CO₂ 曝露や間欠的な高 CO₂ 曝露でも認められた。高 CO₂ が脂肪細胞への分化を促進する機序は、高 CO₂ が soluble adenylyl cyclase を刺激して cAMP を増加させ、protein kinase A と exchange protein directly activated by cAMP (EPACs) の活性化を介して、cAMP response element binding protein、CCAAT/enhancer binding protein β、peroxisome proliferator-activated γ などの転写因子を活性化するためと考えられた。

【考察】 SAS や OHS に伴う高 CO₂ 血症は、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を促進して肥満を悪化させると考えられた。高 CO₂ による脂肪細胞への分化促進を抑制することは SAS や OHS における肥満治療に役立つ可能性がある。

P2-20.

高肝転移大腸癌細胞株を用いた DNA メチル化に関する研究 —特に indoleamine 2,3-dioxygenase 1 活性についての検討—

(東京薬科大学：薬学部)

○中村 玲子、岩原由紀子、畝崎 榮
(消化器外科・小児外科)

征矢 良子、粕谷 和彦、土田 明彦

背景 1: 細胞株にも転移能を有する細胞株 (高転移株) とその親株がある。遺伝子配列の違いに起因しない DNA メチル化に焦点を当て、その違いを網羅的に解析した。方法 1: 既に樹立された高転移株 KM12SM とその親株 KM12C を用い、約 48 万か所の遺伝子プロモーター領域のメチル化の頻度の違いを Infinium-HumanMethylation-450 で解析した。結果 1: KM12SM では KM12C に比し、indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) が脱メチル化 (活性) 状態にあった。背景 2: IDO1 はトリプトファン の代謝の律速酵素であり、IDO1 が高発現すれば、癌細胞内および癌細胞周辺でのトリプトファン の代謝が進む。トリプトファン の枯渇と細胞毒となる代謝産物キヌレン酸の生成は癌周囲の免疫学担当細胞に細胞死をもたらす。両細胞株での IDO1 活性とトリ

プトファン、キヌレン酸濃度を測定した。方法 2: 細胞を IFN γ で刺激した後、IDO1 活性を m-RNA、免疫染色、Western blot、ELISA で比較した。トリプトファン、キヌレン酸濃度は液体クロマトグラフィーで測定した。結果 2: KM12SM は KM12C より IDO1 の m-RNA、タンパク発現量が多かった。免疫染色では両細胞株の差異を可視化することは出来なかった。培養上清中のトリプトファン濃度は KM12C < KM12SM、細胞内トリプトファン量は KM12C > KM12SM、細胞内キヌレン酸量は KM12SM > KM12C であり、IDO1 活性の差に矛盾しない差を認めた。結論: 高転移細胞株 KM12SM でより発現した IDO1 は肝転移に関与する 1 つの指標となる可能性を示し得た。さらに癌での IDO1 の発現によるキヌレン酸の生成は周囲の免疫担当細胞への毒性を示すことから、免疫寛容に伴い転移が成立する可能性が考えられた。

P2-21.

口腔癌における TLR2 の発現と機能解析

(大学院博士課程 3 年口腔外科学)

○池畑 直樹

(歯科口腔外科・矯正歯科)

近津 大地

(分子病理学)

高梨 正勝、黒田 雅彦

宿主において細菌を認識する Toll-like receptor (TLR) は自然免疫における重要なセンサーで生体防御反応を誘導することが知られている。一方で、TLR は腫瘍細胞においても発現し、腫瘍の増殖に関与する可能性が示唆されている。TLR2 は細菌の外膜構成成分を認識する。しかし、口腔内で常に細菌と共存状態にある口腔癌と TLR2 の関連は未解明である。そこで、本研究では口腔癌と TLR2 の関連性について検証を行った。はじめに口腔扁平上皮癌での TLR2 遺伝子産物の発現について、手術検体を用いて免疫組織染色を行い評価した。その結果同一患者の非腫瘍部上皮組織では TLR2 の染色性は低く、腫瘍部組織では発現が亢進していた。同様に口腔癌細胞株においても細胞免疫染色及びウエスタンブロッティングの結果では TLR2 遺伝子産物が高く発現することが明らかになった。次に TLR2 特異的

リガンドでの刺激による TLR 活性化を調べるために、誘導される遺伝子に対する luciferase reporter assay を行った。具体的には口腔癌細胞株である HSC3、HSC3-M3 細胞に TLR 活性化シグナル下流にある NF- κ B 結合領域に luciferase cDNA を組み込んだレポータープラスミドを導入した。その後 TLR2 選択的リガンドで刺激したところ、両細胞株ともリガンド濃度依存的に luciferase 活性の上昇を認めた。この結果から、口腔癌細胞に発現する TLR2 はリガンド刺激に応答し、機能的な役割を持つことが明らかになった。さらに口腔内細菌と共存環境にある口腔癌が TLR を介する細菌による癌への影響を調べるため、TLR2 活性化シグナルにより誘導される miRNA に着目し、癌細胞での遺伝子の発現の変化を確認した。HSC3 と HSC3-M3 を TLR2 選択的リガンドで刺激後の miRNA の発現をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した。現在、リガンド刺激により変動した miRNA を抽出し、これに伴う標的遺伝子による腫瘍への影響の解析を行っている。

P2-22.

エンボスフィアによる脳腫瘍塞栓効果とその判定方法

(脳神経外科)

○岡田 博史、橋本 孝朗、田中悠二郎
伊澤 仁之、中島 伸幸、秋元 治朗
河野 道宏

(茨城：脳神経外科)

生天目浩昭

(厚生中央病院：脳神経外科)

渡辺 大介

【はじめに】 脳腫瘍の中で、髄膜腫は血管に非常に富んでおり、外科的摘出術の前に、血管内治療によって腫瘍への血流を減らして、手術中の出血を少なくすることが可能である。これまでは腫瘍塞栓物質として、polyvinyl alcohol (PVA) やプラチナコイルが使用されていたが、2014年4月より多血性腫瘍に対する動脈塞栓療法において、中心循環系血管内塞栓促進用補綴剤「エンボスフィア」が本邦でも使用可能となった。そこで、2014年4月から、当院で施行した髄膜腫に対するエンボスフィアを用いた腫

瘍塞栓術に関して検討した。また、腫瘍塞栓術の効果に関して、腫瘍塞栓術後に頭部 CT、MRI を施行することにより、腫瘍塞栓術の効果予測に有用である可能性が示唆されたので重ねて報告する。

【方法】 腫瘍摘出術 5~7 日前に腫瘍塞栓術を施行した。マイクロカテーテルを腫瘍栄養血管へ超選択的に誘導留置し、エンボスフィアを使用する前に同部位よりキシロカインによる誘発試験を行い、誘発試験が陰性の場合 300~500 μ m を陽性の場合 500~700 μ m のエンボスフィアを使用した。塞栓術直後に頭部単純 CT を施行し、また 3 日以内に頭部 MRI による評価を行った。

【結果】 2014 年 4 月から 2016 年 5 月までに 33 例を経験した。そのうちテント上髄膜腫は 9 例、テント下髄膜腫 24 例であった。術直後の頭部 CT で腫瘍内に高吸収域を示したのは 22 例、同部位に造影 MRI で低信号を呈したのは 19 例であった。

術中所見で、MRI で低信号を示した部位の腫瘍は軟化しており、出血も少なかった。

【考察】 エンボスフィアはサイズが均一であり、PVA 等と比較し遠位に到達しやすく、feeder occlusion で終了することなく、腫瘍内塞栓も十分に行える。その結果腫瘍壊死を期待できるようになった。術直後の頭部単純 CT で腫瘍内に高吸収域を認め造影 MRI で低信号を認める場合は、腫瘍壊死が示唆される所見であり、塞栓術の効果判定に有用である。

P2-23.

膵頭部癌における術前 MDCT を用いた門脈浸潤パターンの分類および予後に関する検討

(消化器・小児外科)

○細川 勇一、永川 裕一、佐原 八東
瀧下 智恵、中島 哲史、土方 陽介
粕谷 和彦、勝又 健次、土田 明彦

(放射線医学)

斎藤 和博

【背景】 NCCN ガイドラインは浸潤性膵管癌 (PDAC) を画像診断に基づき Resectable (R)、Borderline resectable (BR)、unresectable (UR) と 3 群に分類し、その治療方針を R は外科的切除、BR は外科的切除もしくは術前療法、UR は化学もしくは化学放射線療法と提唱している。2015NCCN ガイ