

による殺細胞増強効果はキャンセルされた。

結語：VK2 + VEN 併用により MM 細胞株に対するアポトーシス誘導が顕著に増強した。この分子基盤として、VK2 で ROS 産生 → NOXA 発現 → MCL-1 低下を誘導し、一方、VEN で BCL-2 を抑制することで、両 BCL-2 ファミリーの機能が解除され、これにより BAK/BAX 活性化によるアポトーシス誘導が増強したと想定される。現在、より詳細な解析を進めている。

3-2.

骨髄由来間葉系幹細胞の培養上清によるインスリン様成長因子結合蛋白質-4 を介した抗腫瘍効果

(大学院修士課程 2 年医学総合研究所 免疫制御研究部門)

○古阪 悠馬、溝口 出、片平 泰弘
宮川 聡美、関根 碧水、坂本 恵梨
渡邊 有麻、善本 隆之

(東京医科大学 分子病理学分野)

梅津 知宏

間葉系幹細胞 (MSC) は、多分化能や組織修復再生能を有する体性幹細胞で、その細胞療法が再生医療等製品として認可されているが、体内に投与すると癌細胞周辺に集積し腫瘍の増悪化が懸念されるため、癌患者は適応外となっている。MSC による治療効果は、主に分泌される液性因子のパラクリン効果によると考えられていることから、当研究室では、MSC の培養上清 (MSC-CM) による細胞フリー療法の治療効果について検討を行っている。本研究ではヒト骨髄由来 MSC-CM による抗腫瘍効果およびその作用機序についての検討を行った。

まず、*in vitro* において MSC-CM を各腫瘍細胞株に加えると有意に容量依存的な増殖抑制効果を示した。さらに、*in vivo* においてマウス扁平上皮癌 SS-CVII 腫瘍細胞を同系 C3H マウスに移植し触知可能後に MSC-CM を 5 日連日皮内投与すると新生血管の減少と共に腫瘍の増大を有意に抑制した。そこで、抗体アレイを用いてサイトカイン・増殖因子の定量解析を行うと、MSC-CM 中にはインスリン様成長因子結合蛋白質 (IGFBP) などの発現が高かった。IGFBP は、インスリン様成長因子 (IGF) に結合し

細胞増殖を調節する。この中、濃度の高かった IGFBP-4 は、*in vitro* において組換え IGFBP-4 を各腫瘍細胞に加えると有意に濃度依存的な増殖抑制効果と、さらに血管内皮細胞を用いた管腔形成アッセイにより血管新生抑制効果を示した。さらに抗 IGFBP-4 抗体を用いた免疫沈降反応により IGFBP-4 を除去した MSC-CM を各腫瘍細胞に加えると *in vitro* および *in vivo* において腫瘍新生血管の減少と共に腫瘍増殖抑制効果が有意にキャンセルされた。以上の結果より、MSC-CM は腫瘍増殖抑制効果を示し、その作用機序として IGFBP-4 が関与していることが示された。よって、細胞フリー療法として用いる MSC-CM は、仮に腫瘍があっても増悪化する可能性は低く、むしろその抑制効果が期待され安全性が高いことが示唆された。

3-3.

Elucidation for the mechanism of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by extracellular vesicles

(社会人大学院博士課程 2 年消化器・小児外科学分野)

○木谷 嘉孝

(大学：消化器・小児外科学分野)

木谷 嘉孝、永川 裕一

(大学：分子細胞治療研究部門)

吉岡 祐亮、落谷 孝広

Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is a lethal disease; the 5-year survival of ESCC is 44.4%, recurrence rate after radical resection is 29-41%, median survival time is 5-10 months after recurrence. Though lymph node metastasis is a poor prognostic factor of ESCC and can develop even in superficial cancer, the detailed mechanisms of that are not elucidated well. Recently, various studies have indicated that extracellular vesicles (EVs) were involved in tumor progression and metastasis. We studied the mechanism underlying lymph node metastasis of ESCC by EVs. To evaluate the lymph node metastatic potential of tumor cell lines (TE-4, TE-8, KYSE30, KYSE70, EC-GI-10), each cell lines were transplanted in abdominal esophagus of C.B-17/scid mouse. TE-4, TE-8, and KYSE30 could estab-