

論文内容の要旨

報告番号		氏名	堀 俊太
<p>Topical and systemic immunoreaction triggered by intravesical chemotherapy in an N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced bladder cancer mouse model.</p> <p>(和訳)N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン誘発膀胱癌マウスモデルを用いた膀胱内化学療法による局所及び全身の免疫応答</p>			

論文内容の要旨

目的:BCG 膀胱療法は筋層非浸潤性膀胱癌,特に上皮内癌に対する標準的治療として実施されているが,抵抗性を示し再発・進展をきたす症例は少なくない。BCG 膀胱療法は宿主の T 細胞, NK 細胞, マクロファージを介した自然免疫で効果を発揮する。一方で, マイトマイシン C (MMC), アンスラサイクリン系抗癌剤 (ADM), ゲムシタビン (GEM), ドセタキセル (DTX) などの抗癌剤膀胱療法も試みられ, 一定の効果が示されている。本研究では, BCG 及び抗癌剤併用療法の新たな可能性を模索するため, 膀胱癌モデルマウスを用いてこれらの抗癌剤膀胱療法で誘導される局所および全身免疫反応の解析を行った。

対象と方法:C57BL/6J 雌マウス 90 匹に対し, 0.05%N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン (BBN)水溶液の 16 週間自由摂取により, 同所性膀胱癌モデルを作製した。無作為 6 群分割, 各群 15 匹に対して, リン酸緩衝バッファー(コントロール), BCG, MMC, ADM, GEM, DTX の膀胱治療(尿道周囲結紮による 2 時間保持)を週 1 回 4 週間実施した。治療中は毎週カテーテル挿入により尿検体を採取した。治療終了 1 週間後, 膀胱・脾臓・血球・血清・尿を採取し, H&E 染色, 免疫組織染色, ELISA 法を用いて, 各種免疫細胞および炎症関連サイトカインを定量, 群間比較した。

結果:BCG 膀胱群, 各種抗癌剤膀胱群, いずれも同等の抗腫瘍効果を示した。膀胱, 脾臓の免疫組織染色において, BCG 膀胱群では CD4/8/56 陽性細胞の充進が認められた一方, MMC 群/DOX 群では CD204 (M2 マクロファージ抗原), FoxP3 (制御性 T 細胞抗原)陽性細胞が低下していた。BCG 群/MMC 群では, 血中 IL-17A が上昇, BCG 群/MMC 群/DTX 群では血中および尿中 G-CSF が上昇していた。BCG 群と同様に, MMC 群/DOX 群/DTX 群で血中好中球数および単球の増加が観察された。尿中 IL-17A および G-CSF の継時的変化解析において, それらのサイトカインは治療間で変動パターンは異なるものの, BCG 群/MMC 群では IL-17A が, BCG 群/MMC 群/DTX 群では G-CSF が大きな変動を示し, 血清での挙動と類似傾向であった。

考察:本研究の結果は, BCG のみならず抗癌剤の膀胱によってもダイナミックな宿主の免疫誘導が生じることを示唆するものであり, これまであまり注目されてこなかった新たな知見である。癌微小環境中の腫瘍関連マクロファージおよび制御性 T 細胞が, BCG 抵抗性と関連していることが報告されているが, MMC や ADM の膀胱はこれら免疫系細胞を抑制・低下させることが示された。BCG 膀胱前や中間に MMC や ADM の膀胱を実施しておくことで, 治療効果の改善が期待される。BCG 膀胱効果は, 抗原提示された CD4+T 細胞から分泌される Th1 型サイトカインなどに依存しているところが大きい。一方で, 治療効果抑制因子として, Th2 型サイトカインが知られ, 今回の結果では MMC, ADM, DTX において, Th2 型サイトカインが誘導されており, BCG 膀胱療法との併用時に効果減弱作用をもたらす可能性が懸念される。免疫チェックポイント阻害剤やペプチドワクチン療法の台頭している現在, 抗癌剤の直接作用だけでなく間接作用に目を向けて治療戦略を構築していくべきときだと考えている。