

(目的) 担癌患者では免疫機能が抑制されており、手術により癌を完全に摘出することで免疫機能が改善することもしばしば報告されていることから、免疫抑制物質の存在が指摘されてきた。一方、ポリアミンは増殖の活発な癌組織で自立的に合成されるため、担癌患者では血中ポリアミン濃度が上昇していることや、癌の完全切除後には血中ポリアミン濃度が低下することが知られている。また、血中ポリアミン濃度が高い患者の予後は不良であることも報告されている。これらのことより、癌細胞等で産生されるポリアミンが、免疫細胞等に移行することにより、抗腫瘍免疫機能に影響をおよぼしているのではないかと推測して研究をおこなった。

(方法) 健常成人ボランティアから分離した末梢血単核球をヒトのポリアミンであるプトレスシン、スペルミジン、スペルミンとともに培養し、癌免疫に関連のある細胞膜分化抗原の発現や細胞機能の変化を検討した。さらに、インフォームドコンセントの得られた自治医科大学大宮医療センター外科の入院患者のうち、術前に完全な腫瘍切除が可能と判断された癌患者を対象に、手術前および術後1か月目における血中ポリアミン濃度とLAK活性を測定し、両者の関係を検討した。

(成績) ボランティアの末梢血単核球を用いた検討では、LPS刺激に対する末梢血単核球のTNFの産生をスペルミンおよびスペルミジンが濃度依存性に抑制した。また、刺激をしない状態で末梢血単核球のCD11aおよびCD56の発現強度を抑制し、培養プレートへの細胞接着能を抑制した。スペルミン濃度の上昇した末梢血単核球をIL-2とともに培養してLAK細胞を誘導し、その細胞傷害活性を検討したところ、スペルミン濃度依存性に活性が抑制された

($91.5 \pm 1.7\% : 100 \mu\text{M}$, $84.9 \pm 3.0\% : 500 \mu\text{M}$)。25名の癌患者(平均年齢=67歳。男性18名、女性7名。食道癌4例、肺癌4例、胃癌7例、膵癌2例、大腸癌8例)において、術後の血中ポリアミン濃度の変化とLAK活性の変化を検討したところ、術後にスペルミン濃度の低下した8例では、全例で術後のLAK活性(測定値)が上昇し、術後にスペルミン濃度の上昇した17例中11例で術後のLAK活性(測定値)が低

下した。血中スペルミン濃度の変化とLAK活性の変化(対数)の間には負の相関($r = -0.510$, $p = 0.008$)を認めた。

(結論) 血中ポリアミン濃度の上昇した癌患者の予後は不良である事が知られているが、これは単に癌細胞の増殖が活発であることを反映していると考えられている。しかし、我々の検討では、血中スペルミン濃度が上昇する事によって、癌患者の抗腫瘍免疫が抑制され、その結果として癌の進展が助長されるといった機序が存在することが示唆された。

乾癬増悪のメカニズム—ヒトケラチノサイトのVEGF産生におよぼす神経ペプチドの影響—

総合医学第2助手 加倉井真樹

乾癬などの炎症性皮膚疾患では、神経ストレスで増悪することが知られているが、その増悪のメカニズムについては未だ解明されていない。Vasoactive intestinal peptide (VIP), サブスタンス P, calcitonin gene related peptideなどの神経ペプチドが神経末端より放出されて悪化すると考えられるが、神経ペプチドが主としてどの細胞に働いて、いかなる機序により増悪するのかについてはまったく不明である。現在までに、乾癬では、病変局所で神経ペプチドのひとつであるVIPの含有量が増加していることが知られている。一方、Vascular endothelial growth factor (VEGF)には血管新生作用と血管透過性亢進作用があることが知られている。おそらく乾癬でみられる真皮の毛細血管の拡張や蛇行、増生にはVEGFも関連していると考えられる。そこで、皮膚の局所において、神経細胞やマスト細胞から分泌されるVIPや、リンパ球、マスト細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞などから分泌されるサイトカインが表皮ケラチノサイト由来のVEGFの産生に与える影響について検討した。

まず、正常表皮ケラチノサイトおよび培養ヒト皮膚表皮細胞(SCC cell line, DJM-1)にVEGF mRNAがみられるかをreverse transcription-polymerase chain reaction法で

確認した。次に、DJM-1細胞と正常表皮ケラチノサイトをVIP刺激でVEGFの産生が増強するかを検討した。また、DJM-1細胞をVIPまたはサイトカイン(TNF- α , IFN- γ)単独あるいは混合で刺激し、VEGFの産生をELISAで検討した。さらに、DJM-1細胞をVIPで刺激し、0, 3, 6, 12, 24時間後の上清中および細胞内のVEGFの産生の増加についてWestern blot法で検討した。

正常表皮ケラチノサイトおよびDJM-1細胞でも、VEGF mRNAが認められた。DJM-1細胞からのVEGFの産生は、VIP刺激で濃度依存性に増強がみられた。VIPおよびTNF- α , IFN- γ のサイトカイン単独刺激によりDJM-1細胞からのVEGFの産生が促進された。また、TNF- α +VIP, IFN- γ +VIP刺激では単独刺激と比較し、有意にVEGFの産生が促進し、相乗効果がみられた。また、VIP刺激後の上清中のVEGFは時間依存性に増強がみられた。細胞内のVEGFは3時間後、24時間後で増強していた。

以上の結果から、乾癬などの炎症性皮膚疾患において、皮膚の局所において、リンパ球、マスト細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞などから分泌されるサイトカインや、神経細胞やマスト細胞から分泌される神経ペプチドが表皮ケラチノサイトのVEGF産生を促し、それが、乾癬において毛細血管の拡張や増生を誘導し、病変の形成、維持に関与している可能性が示唆された。