

5. 糖化最終産物によるマクロファージの分化と受容体の変化

濱崎 真一 小堀 宅郎 北浦 淳寛 西中 崇 丹羽 淳子 中尾 慎一
高橋 英夫

近畿大学医学部 麻酔科学教室, 薬理学教室

マクロファージの分化により組織障害や再生に関与することが分かってきている。M1 マクロファージは組織障害に関与し、M2 マクロファージは組織再生、修復に関与している。このマクロファージの分化は Th1, Th2 環境を反映すると考えられている。Th1/Th2 環境に関連するメディエーターであるサイトカイン、オートコイドやエンドトキシンで刺激すると、M1/M2 を表現する膜抗原 (M1/M2 マーカー) 発現パターンがメディエーターによりそれぞれ異なっている。また、刺激濃度、時間依存性に関しても M1/M2 マーカー発現パターンは様々である。病巣周囲の微小環境におけるマクロファージの分化により免疫応答への関与の仕方が異なり、病態生理機序における中心的役割を果たすと考えられている。

生活習慣病である糖尿病や高脂血症を基礎疾患としてもつ患者の管理は難しい。糖尿病による高血糖は細胞・組織障害を起し、虚血等により細胞・組織障害を増悪させる。その理由として、高血糖状態

は酸化ストレス亢進状態であることがあげられる。そのメカニズムの一つとして、タンパクが糖化されて生じる糖化最終産物 (advanced glycation end products: AGEs) とその受容体 (receptor for AGEs: RAGE) の関与が示唆されている。おそらく AGEs がマクロファージの分化を調節して免疫応答に関与していると考えられる。さらに、AGEs の作用はその受容体である RAGE 以外にも Toll Like Receptor (TLR)-2, TLR-4 刺激によることが知られていて、M1/M2 分化に関与するものと考えられる。

今回、AGEs によるマクロファージの M1/M2 抗原や受容体の発現について検討した。AGEs 刺激によりマクロファージ M1/M2 マーカーともに発現が増加していた。一方、AGEs 刺激により RAGE 発現は低下し、TLR-2, TLR-4 の発現が増加していた。これらのレセプターがマクロファージの分化に関連があると考察している。

6. 肺癌に於ける次世代シーケンサーを用いた変異解析に基づく分子標的薬適応決定

武田 真幸¹ 坂井 和子² 林 秀敏¹ 田中 薫¹ 吉田 健史¹ 岩朝 勤¹
高濱 隆幸¹ 野長瀬 祥兼¹ 西尾 和人² 中川 和彦¹

¹近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門

²近畿大学医学部ゲノム生物学

非小細胞肺癌において、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子の活性型遺伝子変異の発見後、EGFR 阻害薬、ALK 阻害薬の臨床導入により、従来の殺細胞性抗がん剤の治療効果を遥かに凌駕する治療成績を示すようになった。それに引き続き、肺癌に於いては ROS1 や RET 等の希少体細胞遺伝子変異を標的集団とする分子標的薬の開発が進んでおり、附随するコンパニオン診断薬の開発が必須の状況である。一方で、ターゲットとなるドライバー遺伝子異常が増えるほど、一般的にこれらの遺伝子変異は排他的であると報告されているため、複数の体細胞変異を、変異頻度の高い遺伝子から順次検査する必要に迫られる。気管支鏡生検等の限られた検体量、測定費用、時間面を考えると、複数の遺伝子異常を同時に測定可能な Multiplex 体細胞変異診断薬の体外診断用医薬品の実用化が喫緊の課題である。

本研究では、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍検体から抽出された DNA, RNA を用い、肺癌で活性型遺伝子変異が同定されている 22 遺伝子及び ALK, RET, ROS1, NTRK1 融合遺伝子の 72 バリエーションを解析遺伝子に含んだ次世代シーケ

ンサーを用いたマルチプレックス遺伝子解析を行い、活性型遺伝子変異の検出頻度や、変異に基づいて分子標的治療薬が導入された症例割合、全生存期間について前向きに検討した (UMIN000014782)。2013年7月~2015年3月に診断された肺癌110例を解析対象に、FFPE から DNA, RNA 抽出後遺伝子変異解析実施可能例は、それぞれ95%, 96%であった。少なくとも1つ以上のアミノ酸置換を生じる遺伝子変異は、69%の症例に認められ、検出された主な遺伝子変異は、TP53 (38%), EGFR (23%), STK11 (11%), KRAS (9%), MET (6%) 等であり、Fusion 遺伝子としては、EML4-ALK (1%), CCDC6-RET (1%), KIF5B-RET (1%), SLC34 A2-ROS1 (1%) に認められた。活性型遺伝子変異は全体の44例 (40%) に同定され、内訳は腺癌 (50%), 扁平上皮癌 (14%), 小細胞肺癌 (0%) に示した。全生存期間は、活性型遺伝子変異を有し、分子標的薬を導入した症例群は、変異の無い症例群、および、活性型変異を有するが、分子標的薬の導入に至らなかった症例と比較し、有意に延長を示した。