

論文要旨

ゲフィチニブ製剤（イレッサ）の副作用に関する研究 ～樹状細胞への影響～

別府大学大学院食物栄養学研究科 修士課程栄養学専攻
M1421F01 呉 向琳

【研究背景】

日本における肺癌死亡者数は年々増加しており、悪性新生物による死亡者のうち、男性で第1位、女性で第3位となっている。肺癌治療薬であるゲフィチニブ製剤（イレッサ）は、2002年に日本で承認された分子標的薬であるが、効果が高い反面、重篤な副作用の1つである間質性肺炎・肺線維症を発症しやすく社会問題にもなっている。本研究では、炎症制御を行う骨髄系樹状細胞株を用いて、イレッサによるサイトカインの産生を検討し、イレッサがどのように間質性肺炎、線維化を誘発するのかを解明することで、より安全に、より多くの患者に使用できるようになることを目指す。

【実験方法】

樹状細胞株 JAWS II 細胞にイレッサを添加し、炎症の指標の1つである TNF、IL-1 の遺伝子発現とタンパク質発現の解析を行った。またイレッサによる細胞死が炎症を惹起させ得るのか、表面抗原提示分子である MHC class I と MHC class II の増減を解析した。

【結果・考察】

JAWS II 細胞には成熟と未成熟の状態の細胞が混在しているが、イレッサを添加した場合、成熟細胞数が減少することより、前者がより強く影響を受けることが判明した。また未成熟の状態の細胞数が増加したことより、イレッサは樹状細胞の分化にも影響を与えていると推定できた。

マイクロアレイの解析結果より、遺伝子レベルにおいては、TNF 及び IL-1 の発現増加が認められたが、タンパクレベルにおいては認められなかった。この結果より遺伝子発現とタンパク質発現が相関していないことが判明した。よって本結果より、イレッサは細胞内において翻訳レベルに影響を与えていることが推察された。

JAWS II 細胞にイレッサを添加しても、抗原提示分子である MHC class I と MHC class II には、変化が認められなかった。イレッサを JAWS II 細胞に添加すると、先の結果より 50 μ g 添加において約半数の細胞の細胞死を誘導することが可能であり、その細胞溶解物には細胞内の DNA や種々のタンパク質も含まれているが、それらに対し、自己抗原的に異物として抗原提示はしないことが判明した。