

研究速報

Interferon- $\gamma$ -inducing factor (Interleukin 18) を用いた  
マウス腺癌肝転移抑制能の検討

若野 司 犬房 春彦 足立 俊之  
中嶋 章浩 進藤 勝久 安富 正幸

**緒言:** Interferon- $\gamma$ -inducing factor は脾細胞や I 型ヘルパーT 細胞に作用して interferon- $\gamma$  (以下, IFN- $\gamma$  と略記) 産生を誘導することが報告され現在では interleukin 18 (recombinant mouse IL-18林原生物化学研究所, 岡山, 以下, IL-18と略記) と名付けられた. IL-18は IL-12刺激よりも高いレベルの IFN- $\gamma$  を誘導し, 抗腫瘍効果を有している. 当科で樹立したヌードマウス由来腺癌培養細胞株 XK-4は, ヌードマウスの前腸間膜静脈からの注入で肝臓に計測可能な結節型の転移巣を形成することを報告してきた<sup>1)</sup>. そこで XK-4肝転移モデルを用いて IL-18による肝転移抑制能を検討した.

**材料と方法:** ヌードマウスは BALB/cA-jcl-nu/nu 系(日本クレア), 雌, 7週齢を specific pathogen free の条件下で飼育し実験に用いた. 第0日を $5 \times 10^4$ 個/0.1mlに調整した XK-4の門脈内注入(門注)日とし, 以下の5群各5匹で検討した. ①群: 0.2ml phosphate buffered saline 溶液, ②群: IL-18 1 $\mu$ g/mouse, ③群: IL-18 5 $\mu$ g/mouse をそれぞれ-3, -2, -1, +1, +2日に腹腔内投与した. また④⑤群は IL-18 1 $\mu$ g/mouse を④群: +1, +2, +3, +4, +5日に, ⑤群: +4, +5, +6, +7, +8日に1回/日のスケジュールで腹腔内投与した. 14日後に肝表面の転移結節数を計測した. NK 活性は1 $\mu$ g の IL-18を3日間腹腔内投与したヌードマウスの脾臓を effector cell として用いた.

**結果:** IL-18は1 $\mu$ g より5 $\mu$ gの方が転移抑制が強く, 特に5 $\mu$ g 群はわずか1匹に1個の転移がみられたのみであった. IL-18の投与が門注以後に開始された群では門注以前に開始された群の転移抑制率94.3%に対し, ④群75.1%, ⑤群45.5%と投与時期が遅くなるほど転移抑制能の低下を示した(Table 1). NK 活性は IL-18 投与群でコントロール群の約2倍に増加した.

Table 1 Effects of IL-18 on XK-4 liver metastasis

Group	No. of metastatic nodule	Average	p <sup>a</sup>	Inhibition rate(%)
Control	26, 16, 9, 19, 76	20.9	—	—
Pre. treat.				
1 $\mu$ g/mouse	0, 0, 1, 2, 3	1.2	p=0.024	94.3
Pre. treat.				
5 $\mu$ g/mouse	0, 0, 0, 0, 1	0.2	p=0.021	99.0
After treat. 1 day				
after cell injection	4, 4, 5, 6, 7	5.2	p=0.040	75.1
After treat. 4 day				
after cell injection	4, 9, 13, 15, 16	11.4	p=0.091	45.5

a : Student's t test

**考察:** Micallef ら<sup>2)</sup>は BALB/c マウスに Meth A sarcoma を腹腔内注入後 IL-18が早期に NK 活性を一時的に高め, IL-2産生を減少させるが IL-10産生を増加し, 腫瘍増殖を抑制することを報告している. 今回の検討では早期の投与がより転移抑制に効果的であり, 彼らの報告と一致した. ヌードマウスは胸腺を有さず, T 細胞を産生しないことから IL-10及び IL-2等の変動の影響は少ない. IL-18による XK-4の転移抑制は NK 活性の増加によるところが大きいと考えられた.

**Key words:** interleukin 18

**文献:** 1) Inufusa H, Adachi T, Mori N et al: Enhanced inhibitory effect of polymeric star burst formed YIGSR peptide on newly established nude mouse spontaneous adenocarcinoma metastatic model. Int J Oncol 3: 957-962, 1993 2) Micallef MJ, Tanimoto T, Kohno K et al: Interleukin 18 induces the sequential activation of natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes to protect syngeneic mice from transplantation with Meth A sarcoma. Cancer Res 57: 4557-4563, 1997

**Inhibition of Liver Metastasis of a Mouse Adenocarcinoma Using Interferon- $\gamma$ -inducing Factor (Interleukin 18).** Tsukasa Wakano, Haruhiko Inufusa, Toshiyuki Adachi, Akihiro Nakajima, Katsuhisa

Sindo and Masayuki Yasutomi. First Department of Surgery, Kinki University School of Medicine

<1998年10月14日受理>別刷請求先: 若野 司 〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部第1外科