



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	第 1011 号
氏名	長崎 高也
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction.</p> <p>(大腸癌関連線維芽細胞から放出されたインターロイキン6は、腫瘍血管新生に重要である：抗インターロイキン6レセプター抗体は血管新生と腫瘍間質相互作用を抑制する。)</p> <p>British Journal of Cancer. in press</p>
論文審査担当者	主査： 城 卓志 副査： 高橋 智, 竹山 廣光

論文内容の要旨

【背景】

インターロイキン 6 (IL-6) は癌の進展に重要な役割を果たすとされ、様々な癌種において血中 IL-6 濃度の高い患者は予後が悪いといわれている。

また、癌間質線維芽細胞は、血管新生などのような、癌の進展過程に必要といわれている。両者はともに癌進展に重要とされているが、今までのところ両者の関係についての報告はほとんどなされていない。

今回の研究では、癌間質線維芽細胞と IL-6 の関係および、IL-6 のシグナル伝達経路の大腸癌治療における標的としての有用性について検討した。

【方法】

- ① 大腸癌検体を免疫染色し IL-6 発現の局在について検討した。
- ② 癌細胞株および線維芽細胞を用いて IL-6 の発現について検討した。
- ③ 癌細胞株および線維芽細胞を用いて、IL-6 刺激に対する血管内皮成長因子 (VEGF) の発現について検討した。
- ④ 線維芽細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて血管新生実験モデルを作成し、IL-6 刺激に対する血管新生について検討した。
- ⑤ 癌細胞株を皮下移植したヌードマウスを用い、抗 IL-6 レセプター抗体の抗腫瘍効果について検討した。移植癌細胞株を標的とした抗ヒト IL-6 レセプター抗体群 (抗腫瘍群) と、間質細胞を標的とした抗マウス IL-6 レセプター抗体群 (抗間質群) に分けて検討した。

【結果】

- ① IL-6 は大腸癌部の間質部、中でも特に線維芽細胞様細胞において強く発現していた。
- ② 癌間質から分離培養された線維芽細胞は IL-6 を強く発現していた。一方癌細胞株は IL-6 をほとんど発現していなかった。また、IL-6 を強く発現していない線維芽細胞を癌と共培養すると IL-6 を強く発現した。
- ③ 線維芽細胞に対し IL-6 を作用させると、VEGF が強く発現し、また抗 IL-6 レセプター抗体により VEGF の発現が抑制された。一方、癌細胞株に IL-6 を作用させても VEGF の発現に変化は認められなかった。
- ④ IL-6 の刺激により HUVEC の管腔形成の亢進が認められたが、それは抗 IL-6 レセプター抗体により抑制された。
- ⑤ 抗間質群において有意に腫瘍増殖を抑制した。摘出腫瘍を検討すると、抗間質群においては VEGF の発現が抑制されており、腫瘍中の微小血管の形成も抑制されていた。

【結語】

大腸癌間質中の線維芽細胞は、IL-6 の重要な供給源である。癌からの刺激により活性化された線維芽細胞から分泌された IL-6 は周囲の線維芽細胞を刺激し、血管新生を亢進させる。

また、IL-6 レセプター抗体により IL-6 のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍血管新生を抑制することができる。

線維芽細胞と IL-6 との関係性は、癌治療への新たなアプローチになると考えられた。

論文審査の結果の要旨

炎症性サイトカインの一種である、インターロイキン6 (IL-6) は、癌の進展に深く関与しており、その予後に影響するといわれている。また近年 IL-6 は血管新生関連サイトカインとしても着目されてきているが、その由来や作用機序についてはいまだ不明な点が多い。

他方で、癌の進展には癌細胞のみならず、周囲の間質の働きが欠かせないことが明らかになってきており、Cancer-Stroma Interaction(CSI)という概念として広く知られるようになってきている。腫瘍間質の構成成分の大半を線維芽細胞が占めるといわれているが、中でも、サイトカインや成長因子、血管新生因子などを通して癌の進展に特別な影響を及ぼしているものは、Cancer-associated fibroblasts(CAFs) として近年注目されるようになってきている。

しかしながら、IL-6 と腫瘍間質線維芽細胞はともに癌の進展に非常に重要とされているが、その両者の関係についてはいまだ深く解明されてはいない。

そこで、IL-6 と腫瘍間質線維芽細胞との関係を血管新生の観点を中心に検討するとともに、IL-6 のシグナル伝達経路の大腸癌治療における標的としての有用性について検討した。

- ① 細胞実験にて、大腸癌細胞が間質線維芽細胞の IL-6 発現を誘導することを示した。
- ② 同様に IL-6 は線維芽細胞の VEGF 発現を誘導することを示した。
- ③ IL-6 は in vitro 血管新生モデルにおいて、血管新生を誘導することを示した。
- ④ 抗 IL-6 レセプター抗体を用いた動物実験において、腫瘍間質の IL-6 シグナル抑制により、腫瘍血管新生抑制効果、抗腫瘍効果が認められることを示した。

以上より、腫瘍間質線維芽細胞は大腸癌細胞からの刺激により IL-6 を発現し、またその IL-6 は腫瘍間質線維芽細胞の VEGF 発現を誘導し、腫瘍血管新生を亢進せしめるということを示した。また、IL-6 のシグナル伝達抑制により、抗血管新生作用を介して大腸癌に対する抗腫瘍効果期待できることが示された。

本研究によって、腫瘍間質間の IL-6 シグナル伝達は大腸癌治療における新たな治療対象となりえ、抗 IL-6 レセプター抗体による抗腫瘍効果が期待されるという新たな知見を得た。

主査の城より IL-6 に注目した理由など8項目の質問をした。副査の高橋先生から IL-6 濃度が高いと予後不良といわれているが、IL-6 と進行度が相関するのか、同じ進行度の中で IL-6 の高い症例のほうが予後不良なのかいずれかなど10項目の質問があった。副査の竹山先生からは、低位前方切除後の縫合不全を防ぐ方法と対策、大腸がんの化学療法のある方について質問があった。いずれも、的確な返答があり、論文内容を十分に理解していた。

よって本論文の著者には博士(医学)の学位を授与するに値すると判断した。