

学位論文抄録

口腔扁平上皮癌の病態におけるインターロイキン6 (IL-6) の関与と治療への応用

(Roles of interleukin-6 (IL-6) signaling in human oral squamous cell carcinoma

: a novel therapeutic target)

神力 悟

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻顎口腔病態学

指導教員

篠原 正徳 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻病態情報解析学

学位論文抄録

【目的】 近年、口腔癌においてインターロイキン 6 (IL-6) の発現が上昇し、その病態に関与していることが報告されている。しかし、IL-6 が口腔癌におよぼす影響と、IL-6 receptor (IL-6R) シグナリングが口腔癌治療の標的となりうるかについては不明である。そこで本研究では、口腔癌で最も頻度の高い口腔扁平上皮癌 (OSCC) における IL-6R シグナリングの生物学的活性の解明および IL-6R シグナリングに対して阻害的に働くヒト化抗 IL-6R 抗体 (トシリズマブ) の口腔癌治療における有用性を検討することを目的とした。

【方法】 組織 (正常粘膜、OSCC) および細胞株 (正常上皮: HaCaT、OSCC: SAS、HSC2、HSC3、HSC4) における IL-6 および IL-6R の発現を、リアルタイム RT-PCR 法、免疫組織学的染色およびウエスタンブロッティング法で検討した。次に、トシリズマブの OSCC に対する抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo* で評価した。マウス移植腫瘍における増殖活性、アポトーシス、血管およびリンパ管分布は、免疫組織化学染色や terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 法で解析した。

【結果】 OSCC における IL-6 mRNA およびタンパク質発現は、正常粘膜に比べて上昇しており、また、いずれの OSCC 細胞株においても、IL-6 mRNA、タンパク質および IL-6R mRNA は HaCaT 細胞に比べ高発現していた。SAS 細胞において血管内皮増殖因子 (VEGF) および VEGF-C の発現が IL-6R シグナリングによって制御されていることが確認された。SAS 細胞の担癌マウスモデルでは、トシリズマブ投与によって腫瘍細胞の増殖やアポトーシスはほとんど影響を受けなかったものの、腫瘍血管新生が阻害され腫瘍増殖は顕著に抑制された。さらに、トシリズマブ投与によってリンパ管新生は抑制され、OSCC の臨床組織における IL-6 タンパク質発現量とリンパ節転移との間には有意な正の相関を認めた。

【考察】 OSCC 細胞の増殖やアポトーシスに対して IL-6R シグナリングは積極的には関わっていないことが示唆されたが、腫瘍由来の IL-6R を阻害することで、血管新生が抑制された。本現象がトシリズマブによる腫瘍抑制効果の重要な部分であると考えられた。また、IL-6 は OSCC におけるリンパ管新生およびリンパ節転移を促進している可能性が考えられた。

【結論】 IL-6R を標的とするトシリズマブが OSCC の治療において有用である可能性が示された。