

Anti-tumor effect of inhibition of IL-6 signaling in mucoepidermoid carcinoma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 望月, 大極 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3206

博士（医学） 望月 大極

論文題目

Anti-tumor effect of inhibition of IL-6 signaling in mucoepidermoid carcinoma
(粘表皮がんにおける IL-6 シグナル抑制による抗腫瘍効果)

論文の内容の要旨

[はじめに]

耳下腺がんは 24 種類の病理組織型からなる疾患で、粘表皮がんは最も多い病理組織型である。粘表皮がんは抗がん剤や放射線に耐性を示し、有効な治療法としては根治手術のみであり、高分化型粘表皮がんは予後不良である。

インターロイキン-6(IL-6)は他がんにおいて、がん幹細胞の生存を促すと報告されている。また IL-6 関連シグナル伝達が、がん幹細胞の抗がん剤耐性機序に対して重要な役割を担っており、IL-6 を阻害することで、パクリタキセル及びシスプラチンの抗腫瘍効果の増強が期待できる。

今回我々は、パクリタキセル又はシスプラチンと、抗ヒト IL-6 受容体抗体であるトシリズマブを併用することで、抗腫瘍効果及びがん幹細胞自体への影響を評価した。

[材料ならびに方法]

細胞株はミシガン大学で樹立された UM-HMC-1, -3A, -3B (粘表皮がん)、HDMEC (ヒト血管内皮細胞株) を使用した。患者腫瘍および異種移植マウスより採取した腫瘍それぞれを、各種抗体を使用し免疫染色及びウエスタンブロットにて評価した。

ヒト血管構造が構築されるスカフォールドを免疫不全マウスに移植して、IgG (コントロール, 5 mg/kg) 投与群、トシリズマブ(5 mg/kg)投与群、パクリタキセル(15 mg/kg)またはシスプラチン(5 mg/kg)単剤投与群、パクリタキセル又はシスプラチン単剤にトシリズマブ併用投与群に分け週一度投与による腫瘍増殖能を調べた。尚、動物実験はミシガン大学の実験動物の管理と使用に関するガイドラインに従った。

パクリタキセル、シスプラチン及びトシリズマブの 3 剤に関して、それぞれの細胞株での細胞増殖抑制効果を評価した。薬剤を 72 時間曝露させてから 10% トリクロロ酢酸で細胞を固定後、スルホローダミン B で細胞内タンパク質と結合させ吸光度を測定した。またがん幹細胞評価としてスフィアアッセイを使用し、3 剤におけるスフィア数の評価を無分画細胞にて行い、がん幹細胞と想定した ALDH^{high}CD44^{high} 分画細胞での変化を評価した。

さらに異種移植マウス治療後の腫瘍を採取して、抗凝固因子 VIII 抗体を用いた免疫染色で腫瘍血管密度を測定し、フローサイトメトリーにてがん幹細胞分画を治療群によって比較した。

[結果]

粘表皮がん異種移植マウスから採取した腫瘍と、患者腫瘍では、蛍光免疫染

色にて IL-6 関連シグナル抗体は類似した染色パターンを示し、ウエスタンブロットでは、トシリズマブ投与により pSTAT3 を低下させた。

マウス実験では、トシリズマブ投与群はパクリタキセル又はシスプラチン投与群と比較し、マウスの全身障害および体重減少は認めなかった。パクリタキセル又はシスプラチン単剤投与群でもある程度の増殖抑制がみられたが、トシリズマブ併用群では、がん細胞の増殖をコントロール群に比べ有意に抑制した(P < 0.05)。

細胞株の細胞増殖評価では、パクリタキセル、シスプラチンでは濃度依存性に細胞障害を認めたが、トシリズマブでは影響を与えなかった。一方、異種移植マウス治療後の腫瘍に関しては、トシリズマブ投与群及び 2 剤併用群といったトシリズマブを含む治療群で、免疫染色で有意に腫瘍内微小血管減少(P < 0.01)を、ウエスタンブロットで VEGF の低下を認めた。

細胞株で 3 剤を使用したスフィアアッセイでは、パクリタキセル又はシスプラチン投与においてスフィア形成能が低下したが、トシリズマブ投与で変化はなかった。一方、異種移植マウス治療後の腫瘍に関しては、トシリズマブを含む治療群でがん幹細胞の一部減少が確認された。

[考察]

異種移植マウスモデル腫瘍は、ほぼ粘表皮がん患者から採取した腫瘍と同様と考えられた。トシリズマブ投与自体に毒性はないことが示されたが、パクリタキセルやシスプラチンといった薬剤併用群においては、さらなる抗腫瘍効果を示した。トシリズマブは腫瘍細胞に対し、抗血管新生効果を示す事で腫瘍増殖を抑制した。パクリタキセルによってがん幹細胞が増加する作用も、トシリズマブが抑制したのではないかと考えられた。これらは血管内皮細胞由来の IL-6 を阻害することで、腫瘍に対する酸素や栄養の供給を減らし、がん幹細胞周囲環境における IL-6 を減少させることによって引き起こされたと考えられた。

[結論]

今回の実験は粘表皮がんに対するトシリズマブの治療効果の可能性を示し、既存療法に追加することで粘表皮がん患者に対して有効な治療法となる可能性を示した。