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

論文審査の結果の要旨

粘表皮がんは多様な組織型からなる耳下腺がんのなかで最も多く、抗がん剤や放射線治療に耐性を示す。申請者は IL-6 ががん幹細胞の生存や抗がん剤耐性に関与するという報告に注目し、粘表皮がんに対する既存の抗がん剤の抗腫瘍効果を抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）が増強するかについて検討した。

ミシガン大学で樹立された粘表皮がん細胞株を用いた試験管内培養系と免疫不全マウスに移植した異種移植マウス治療実験では、パクリタキセル、シスプラチンとトシリズマブの単剤および併用投与の効果を解析した。その結果、培養系ではトシリズマブ単独で細胞毒性はなく、併用による腫瘍増殖抑制効果の増強は見られなかった。一方で、異種移植マウス治療実験では、トシリズマブ単独で腫瘍増殖抑制効果はないが、併用で有意な腫瘍増殖抑制効果および腫瘍内微小血管減少効果の増強を認め、VEGF 発現量が減少することを見いだした。一方で、粘表皮がん患者組織や細胞株において STAT3 のリン酸化が亢進していることを見いだし、トシリズマブが IL-6-STAT3 経路を阻害することを示した。粘表皮がん細胞株のがん幹細胞性分画の試験管内スフェア形成においては併用投与が抑制効果を示さない一方、異種移植マウス治療実験ではトシリズマブによるがん幹細胞分画の減少が現れ、トシリズマブの作用におけるがん微小環境の関与が示唆された。

審査委員会では、申請者が抗がん剤や放射線治療に耐性を示す粘表皮がんの治療に抗 IL-6 受容体抗体と既存の抗がん剤の併用が有効であることを証明した点を高く評価した。またトシリズマブが IL-6-STAT3 経路の阻害による抗血管新生効果で腫瘍増殖を抑制することを示した点を評価した。さらにがん幹細胞を標的とした治療におけるトシリズマブ適用の可能性を示唆した点を評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者　　主査　北川　雅敏
副査　椙村　春彦　　副査　船井　和仁