

口腔扁平上皮癌におけるIL-6の発現と機能に関する研究：特に抗癌剤抵抗性との関連について

神野, 哲平

<https://doi.org/10.15017/1500642>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名	神野 哲平			
論 文 名	口腔扁平上皮癌における IL-6 の発現と機能に関する研究 ～特に抗癌剤抵抗性との関連について～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	樋口 勝規
	副 査	九州大学	教授	久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授	森 悦秀

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、局所の慢性炎症が浸潤・転移能や抗癌剤抵抗性などの悪性形質獲得に関与していることが明らかになり、炎症性サイトカインの幾つかの関与が示唆されているが、インターロイキン 6 (IL-6) の発現や機能については不明である。本研究は、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における IL-6 と抗癌剤抵抗性の関連の解析を目的に行われた。

方法：OSCC 患者 78 名の IL-6、IL-6 受容体 (IL-6R) および pSTAT3 を免疫組織化学的に検索し、IL-6 陽性細胞の高発現群、低発現群および陰性群に分類して臨床との関連について解析した。次に、OSCC 細胞株について IL-6 シグナル伝達関連分子の発現を RT-PCR 法、real-time PCR 法、ELISA 法および western blotting 法にて解析した。増殖や抗癌剤抵抗性は、recombinant human (rh) IL-6 protein、抗癌剤 (5-FU、CDDP) および抗 IL-6R 抗体を添加し、各々を WST-8 assay にて解析した。

結果：

1) OSCC 患者の生検および切除標本における免疫組織化学的検索

IL-6 高発現群は 32 例、低発現群は 22 例、陰性群は 24 例であった。IL-6 は主に癌細胞の細胞質に発現し、癌巣周囲の一部にも発現を認めた。IL-6 高発現群では、癌細胞の核内に pSTAT3 の発現を認めた。また、陰性群および低発現群に比べ、頸部リンパ節転移と遠隔転移の発生頻度が有意に高く、術前放射線化学療法による抗腫瘍効果が乏しかった。切除標本のほとんどの残存癌細胞に IL-6、IL-6R および pSTAT3 の発現を認めた。疾患特異的累積 5 年生存率は、高発現群が 68.0%、陰性群および低発現群が 90.0%で、高発現群は陰性群および低発現群と比較して有意に低く、予後が不良であった。

2) OSCC 細胞株における IL-6 のシグナル伝達関連分子と抗癌剤抵抗性に関する検索

IL-6 および IL-6R の発現は、全ての OSCC 細胞株で認められ、SQUU-B-EL 細胞で発現量が最も高く、HSC-2 細胞で最も低かった。rhIL-6 protein 添加による OSCC 細胞の増殖促進効果は認められなかった。多くの OSCC 細胞株において抗癌剤の濃度が高くなるにつれて細胞生存率の低下を認めたが、SQUU-B-EL 細胞では抗癌剤に対し抵抗性を示した。また、HSC-2 細胞において rhIL-6 protein の濃度が高くなるにつれて抗癌剤による細胞生存率の低下が抑制された。抗 IL-6R 抗体を添加により、IL-6 の抗癌剤抵抗性が減弱した。rhIL-6 protein 添加によって、pSTAT3 やアポトーシス抑制遺伝子である myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) の発現上昇を認めた。

以上の結果より、OSCC 細胞における IL-6 の発現が抗癌剤に対する抵抗性の獲得に関与し、STAT3 シグナルを介した伝達経路がその重要な役割を果たしていると考えられた。

本研究は、口腔癌と IL-6 の関連について詳細に検討され、今後の癌治療に寄与する内容で、博士 (歯学) の授与に十分に値するものである。