

Interleukin-38 promotes tumor growth through  
regulation of CD8+ tumor-infiltrating  
lymphocytes in lung cancer tumor  
microenvironment

木下, 郁彦

<https://hdl.handle.net/2324/4474878>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：木下 郁彦

論 文 名：Interleukin-38 promotes tumor growth through regulation of CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer tumor microenvironment  
(Interleukin-38 は肺癌微小環境において CD8<sup>+</sup>リンパ球浸潤を抑制することで腫瘍形成に寄与する)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

背景：Interleukin(IL)-38 は 2001 年に新たに発見された IL-1 ファミリーに属するサイトカインである。IL-38 は様々な炎症性疾患で抗炎症作用を示すことが報告されている。我々は過去の研究で、肺腺癌において腫瘍の IL-38 高発現が予後不良に影響することを報告した。しかしながら、IL-38 の肺癌微小環境における意義は未だ不明である。

方法：ルイス肺癌細胞株(LLC)に IL-38 プラスミドを導入し、IL-38 強制発現細胞(LLC-IL38)を樹立した。コントロールとして空ベクターを導入した LLC 細胞(LLC-vector)も樹立した。LLC-IL38 及び LLC-vector の *in vitro* での細胞増殖と *in vivo* での腫瘍形成を評価した。腫瘍組織の免疫組織化学染色を行い、腫瘍浸潤リンパ球(TILs)を評価した。さらに IL-38 と CD8<sup>+</sup>リンパ球との関連を明らかにするために、CD8<sup>+</sup>リンパ球除去マウスで LLC-IL38 の腫瘍形成を評価した。また、当教室にて 2003 年から 2012 年の間に根治的切除を行った肺腺癌 226 例の IL-38 及び CD8 の免疫組織化学染色を行い、腫瘍の IL-38 発現と CD8<sup>+</sup>TILs の関連性を検討した。

結果：LLC-IL38 群は LLC-vector 群と比較して、*in vitro* での細胞増殖は低下していたが、*in vivo* での腫瘍形成が有意に亢進していた。また、LLC-IL38 群で CD8<sup>+</sup>TILs 数が有意に減少していた。CD8<sup>+</sup>リンパ球除去マウスでは LLC-IL38 群と LLC-vector 群で腫瘍形成に有意差はなかった。肺腺癌切除検体の免疫組織化学染色では、多変量解析にて腫瘍の IL-38 発現が CD8<sup>+</sup>TILs 浸潤の独立した予測因子であった。

結論：肺癌微小環境において IL-38 は CD8<sup>+</sup>TILs 数を減少させ、抗腫瘍免疫を抑制することで、腫瘍形成に寄与していることが示された。IL-38 は肺癌に対する新規治療の標的になりうると考えられた。