

## 神力 悟 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

口腔癌においてインターロイキン6 (IL-6) の発現が増加し、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。申請者は、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した。

OSCC 組織 における IL-6 mRNA およびタンパク質の発現は、正常粘膜に比べて増加しており、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 (正常上皮) に比べ高発現していた。ヒト OSCC 細胞株である SAS 細胞において、血管内皮増殖因子 (VEGF-A) 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 細胞の担癌免疫不全 (SCID) 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も抑制され、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。

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 を阻害することにより、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要因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。

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。

審査では 1) OSCC における IL-6、IL-6R の過剰発現の機序、2) IL-6R 抑制による IL-6 発現の変化、3) IL-6R 抑制による MAPK、AKT などのシグナル伝達系への影響、4) STAT3 のリン酸化抑制による VEGF、HIF1 $\alpha$  への直接的な影響、5) IL-6 発現とリンパ節転移や予後への影響、6) in vivo でトシリズマブ投与期間が半分でも抗腫瘍効果が認められる理由、7) トシリズマブの ADCC 活性への影響、8) STAT3 の活性化と免疫抑制との関連、9) SAS 細胞における STAT3 のネガティブフィードバック機構の異常の有無、10) サイトカインは種をこえて作用するか、11) SAS は OSCC の生物学的特性を備えているか など、様々な質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究は、口腔癌において IL-6 の発現が増加していることを明らかにし、IL-6R に対する抗体トシリズマブの投与により、OSCC 組織における血管およびリンパ管の新生が阻害されることにより抗腫瘍効果が発現することを示し、今後の臨床応用に向け有用な情報を与えた点で、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

## 審査結果

学位申請者名：神力 悟

専攻分野：顎口腔病態学

学位論文題名：

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)

指導： 篠原 正徳 教授、安東 由喜雄 教授

判定結果：

⓪

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成21年12月22日

審査委員長 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査委員 免疫識別学担当教授

西村 泰治