



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	大腸がん肝転移におけるIL-6の作用機序解明に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	豊島, 雄二郎
Description	配架番号 : 2545
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14080号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77922
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yujiro_Toyoshima_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 豊島 雄二郎

主査 教授 松野 吉宏
審査担当者 副査 准教授 鬼丸 力也
副査 教授 山下 啓子
副査 教授 玉腰 暁子

学 位 論 文 題 名

大腸がん肝転移における IL-6 の作用機序解明に関する研究
(Studies on the effect of IL-6 on liver metastasis of colorectal cancer)

申請者は大腸がん肝転移マウスモデルを使用した検討により、担がん生体で産生される IL-6 が宿主樹状細胞の成熟化や IL-12、IFN $\alpha \cdot \beta$ の産生を、またキラーT 細胞の抗腫瘍エフェクター機能を抑制することで大腸がん細胞の肝転移巣形成を促進する新たな作用メカニズムを明らかにした。またヒト臨床検体を用いた検証より、大腸がん原発巣における腫瘍環境下における IL-6 の発現の有無が、肝転移を含めた大腸がんの再発や生存率に関連することを示した。

審査は上記の審査員 4 名により行われた。

審査にあたり、まず副査の鬼丸准教授から臨床検体を用いた検証で、IL-6 の発現の有無と生存曲線のグラフはあるのかという質問があり、申請者は IL-6 陰性群と比較して陽性群で無病生存率が低いと回答した。また、原発腫瘍組織における IL-6 高値群と低値群それぞれにおける PD-L1 の発現に関する質問があり、申請者は予備的検討において IL-6 発現、PD-L1 発現それぞれの高低の 4 群比較では両者に逆相関の関係があることがわかったが、今後さらに詳細な検討が必要と回答した。次に副査の玉腰教授から臨床検体を用いた検討において、2003 年から 2015 年の長期にわたる手術症例検体を用いているが、この期間において大腸がんの治療は変革しており、治療法別の検討も必要ではないかのご指摘を頂いた。申請者は診療時期による治療法の違いによる影響は必ずしも十分考慮していないと回答した。また、IL-6 を発現するか否かは患者の何が規定しているのかという質問があり、規定している因子については今回の研究では検討していないと回答した。次に副査の山下教授から、IL-6 欠損マウスはどのように樹立したのか、体内のどの細胞が産生する IL-6 が欠損しているのかという質問があり、申請者は使用した IL-6 欠損マウスでは体内の免疫細胞、間質細胞（線維芽細胞）などすべての細胞からの IL-6 が欠損しており、マウスの血清中の IL-6 を ELISA 法により測定し、IL-6 が産生されていないことを確認していると回答した。また、この IL-6 欠損マウスは天寿を全うできるのかという質問があり、申請者は文献報告や先行研究の結果を引用し、非担癌がん状態では野生型マウスと同様に天寿を全うできるが、がん細胞を移植した、担がん状態の IL-6 欠損マウスは野生型マウスと比較してがん細胞を移植後も長く活動的な状態が維持されており、TNF- α などのサイトカインと並びカヘキシアの因子といわれている IL-6 が欠損している影響が考えられると回答した。また、担がん生体における IL-6 の機能やメカニズムについて質問があり、がん細胞が発現している IL-6 がオートクラインでがん細胞に作用し、がん細胞が分裂・自己増殖することや、免疫

細胞が発現した **IL-6** がパラクラインでがん細胞に作用しがん細胞の転移、腫瘍増殖をもたらす作用が知られていると回答した。また、産生細胞についてはがん細胞や、**CD11bCD11c** 陽性のミエロイド系細胞、線維芽細胞という報告もあると回答した。最後に主査の松野教授から本研究の臨床応用を目指す観点から、この結果が **CT26** だけではなく他の大腸がん細胞株でも普遍的に再現できると考えられるのかという質問があり、申請者は **CT26** 以外のマウス大腸がん細胞株での検討は行っていないと回答した。また、**IL-6** 欠損マウスにクロドロン酸リポソームや **CD8** の除去抗体を投与した肝転移の評価で増悪の程度に差がある理由について質問があり、申請者はクロドロン酸リポソームの投与により肝臓に炎症を惹起した影響があると回答した。また、血清 **IL-6** 値と大腸がん原発腫瘍組織で測定した **IL-6** の発現の相関について質問があり、申請者は新たな治療戦略とも関連するので今後検証する必要があると回答した。

本研究は、担がん生体で産生される **IL-6** の、大腸がん細胞の肝転移巣形成を促進する新たな作用メカニズムを明らかにした点で高く評価され。大腸がん肝転移における新しい制御法の確立に繋がる可能性がある。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。