

論文の内容の要旨

論文題目 癌悪液質に関する基礎研究

氏名 大内 香

癌は糖尿病疾患、脳疾患と並ぶ三大成人病疾患の一つとして罹患率及び死亡率の高い疾患である。癌疾患は患者の生存と QOL に悪影響を及ぼす全身疾患であり、中でも癌悪液質は多くの固形癌で散見され、生存短縮、化学療法の応答性の低下等の問題を示すといわれている。しかし現在、癌悪液質に対する支持治療は行われていない。本背景をふまえ、本論文は癌悪液質の病態研究とその改善を大きな目的とした。まず第一に癌悪液質モデルの確立を行い（第一章）、癌悪液質発症の原因因子として考えられるシステミックな液性因子を探索した（第二章）。次に新規抗癌剤 capecitabine の癌悪液質改善効果を検討した（第三章）。

第一章では癌悪液質モデルの確立について論述した。1) 担癌により体重減少を示すマウス結腸癌 Colon 26 より悪液質強発現亜株 clone20 と悪液質非発現亜株 clone5 を単離した。これら二株の担癌マウスモデルでは体重減少等の悪液質の諸症状と生存期間に大きな差が認められた。2) 悪液質を強く発症する clone20 を肝臓に移植した場合には腫瘍の増大にもかかわらず、悪液質の発症が認められないことが見いだされた。3) Clone20 モデルは T cell 欠損マウスでも同様に体重減少と生化学的なパラメータの変動が認められた。4) ヒト子宮頸がん Y 株から悪液質を強く発症する clone17 癌悪液質モデルを作成した。Colon 26 clone20 と同様に体重減少と生化学的なパラメータの変動が認められたことから、本株も癌悪液質モデルとして有用であることが示唆された。

第二章では悪液質発症の原因因子の探索について論述した。1) 抗 interleukin-6 (IL-6) 抗体投与による悪液質発症の減弱効果から、Colon 26 clone20 モデル及びヒト子宮頸がん Y 株 Clone17 の悪液質発症の原因因子として腫瘍の産生する IL-6 が関与していると考えられた。しかし、癌悪液質非

発現株である clone5 担癌マウス血中においても生物活性を有する IL-6 が検出されたことから、悪液質の発現には IL-6 と共に何らかの付加的な因子が関与している可能性が示唆された。2) Clone20 と clone5 担癌マウス血中で差の認められる液性因子として parathyroid hormone related protein (PTHrP) が検出され、PTHrP 抗体投与により clone20 モデルにおける悪液質発症の減弱効果が認められた。IL-6 抗体の投与では PTHrP が減少せず、PTHrP 抗体投与では IL-6 レベルが減少しなかったことから、IL-6 と PTHrP とは異なる経路で悪液質を誘導し、発症には少なくともこれら二つの液性因子が必要である可能性が考えられた。3) Clone20 と clone5 腫瘍中の gene expression profile の比較から悪液質に IL-6 と PTHrP 以外の液性因子が関与する可能性は少ないことが示唆された。4) 抗炎症剤あるいは IFN- γ 投与により Colon 26 clone20 の悪液質発症が抑制され、血中 IL-6 の低下が認められた。以上の結果から悪液質の発症の原因因子として IL-6 と PTHrP が共に役割を担っていることが示唆された。

第三章では 5-FU 系抗癌剤 capecitabine による癌悪液質の改善効果について論述した。1) Capecitabine は抗腫瘍効果を示さない低い用量で既に発症した colon 26 clone20 あるいは Y 株担癌悪液質状態を改善した。2) Capecitabine 投与により担癌マウス血中の IL-6 及び PTHrP が減少していた。3) Capecitabine の PTHrP 及び IL-6 減少効果は in vitro における癌細胞への直接的な効果ではなく、in vivo の腫瘍組織中で thymidine phosphorylase を強発現している癌細胞への選択的な抗腫瘍効果の結果である可能性が示唆された。

以上、本論文は癌悪液質モデルにおいて、悪液質発症の原因因子として IL-6 と PTHrP とが共に関与していることを示した上で、抗体、抗炎症剤、Th1 サイトカインによる治療の可能性があり、及び既存の抗癌剤である capecitabine が悪液質改善という新たな作用機作を有する可能性を示した。