

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大内 香

がん患者の生存期間を短縮させる原因の一つとしてがん悪液質があり、その臨床症状は脂肪組織重量や筋重量の減少による体重低下（るい瘦）である。そのため、がん患者の生存延長には悪液質発症の原因因子を明らかにすることは、極めて重要である。

本論文では、がん悪液質発症に差を示す担がんモデルを確立し、がん悪液質発症の原因因子を探索した。また、治療的な見地から大腸がんに対する標準的治療薬である capecitabine のがん悪液質改善効果について検討した。

序論に続き、第一章では悪液質の発症に差がある担がん動物モデルを確立し、モデル間の差を検討することにより原因因子の探索を行った。マウス結腸がん Colon 26 から悪液質発症に差の認められる clone20 と clone5 を単離し、血中で差の認められる液性因子として parathyroid hormone related protein (PTHrP) を見出した。PTHrP 中和抗体投与によりがん悪液質の減弱が認められた。本章では悪液質の発症の異なる垂株細胞を単離し比較することにより、PTHrP ががん悪液質の原因因子であることを見出した。

第二章では悪液質発症に対する炎症性サイトカインの関与を検討した。Clone20 担がんマウス血中及び腫瘍中において interleukin-6 (IL-6) が検出され、中和抗体により悪液質の発症が抑制された。IL-6 と PTHrP は抗体により互いに減少せず、In vitro においても IL-6 による PTHrP の発現には変化が認められなかった。一方、がん悪液質を発症しない clone5 においても生物活性を有した IL-6 が発現していた。以上の結果から IL-6 もまた悪液質の発症に関与する因子であり、IL-6 と PTHrP とは互いに独立して発現経路を有すること、IL-6 単独では悪液質を発症しないことが明らかになった。

第三章では悪液質発症におけるがん微小環境の関連検討を行った。悪液質発症を示さない clone20 肝臓移植モデルを確立した。肝臓に移植した clone20 腫瘍組織は宿主細胞の浸潤がわずかであったことから悪液質発症における宿主細胞の関与が疑われた。抗 human IL-6 抗体投与による悪液質発症の減弱効果が認められたとき、腫瘍中の mouse IL-6 も同時に減少していた。以上、がん組織中のがん細胞と宿主細胞の interaction が生み出す腫瘍内微小環境が悪液質の原因因子発現に役割を担うことを見出した。

第四章では大腸がんの標準的治療薬である 5-FU 系抗がん剤 capecitabine による悪液質の改善効果を検討した。capecitabine は抗腫瘍効果を示さない低い用量で clone20 及び Y 株担がんモデルにおいて血中の IL-6 及び PTHrP を減少させ、悪液質改善及び生存延長を示した。以上、抗がん剤 capecitabine が担癌宿主血中の悪液質の原因因子を抑制した結果、悪液質改善効果および生存延長を示すことを見出された。

本論文では、がん悪液質発症の原因因子として PTHrP が重要な因子であること、IL-6

も二次的に悪液質発症に関与していることを明らかにした。また、両因子の発現制御にはがんの微小環境が役割を担っている可能性が示された。さらに治療の観点から、抗がん剤 capecitabine が悪液質改善という新たな作用機作を持つことを見出し、その機作としてがん悪液質の原因因子を選択的に増殖阻害することが示唆された。

本研究のがん悪液質の病態と原因物質の解析から、IL-6 と PTHrP を制御することでがん悪液質を改善できる可能性が示唆された。今後、臨床におけるがん治療の未解決の課題である悪液質を克服する臨床研究に結びつくことが期待される。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。