

審査の結果の要旨

氏名 木下 裕人

本研究は、多機能サイトカイン Interleukin-6 (IL-6)の胃癌における役割をあきらかにするため、①胃癌臨床検体を用いた ELISA および免疫染色による解析、②IL-6 ノックアウト (*Il-6^{-/-}*)マウスを用いた N-methyl-N-nitrosourea (MNU)誘発胃化学発癌モデルの解析、③胃癌細胞株および初代培養ヒト胃線維芽細胞を用いた *in vitro* での解析により、上皮-間質相互作用における因子としての IL-6 の重要性を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 胃癌組織のライセートタンパクを用いた ELISA により、多くの胃癌症例で IL-6 の発現が上昇していた。胃癌組織を用いた IL-6 の免疫染色では、一部の胃癌症例では間質の細胞で IL-6 陽性であり、線維芽細胞マーカー α smooth muscle actin (α SMA) との 2 重染色により、間質線維芽細胞が IL-6 を産生することが示唆された。
2. MNU 誘発胃化学発癌モデルでは、*Il-6^{-/-}*マウスでは野生型(WT)マウスと比し腫瘍発生率・1 匹あたりの腫瘍数・腫瘍の最大径が減少しており、IL-6 は胃腫瘍形成を促進すると考えられた。マウス胃腫瘍組織を用いた IL-6 および α SMA の免疫染色により、一部のヒト胃癌症例と同様に、間質の線維芽細胞が IL-6 を産生することが示唆された。
3. 培養上清の ELISA により、胃癌培養上清の刺激により胃線維芽細胞の IL-6 産生が著明に増加した。胃線維芽細胞の IL-6 産生増加は、Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist を添加すると著明に抑制されたことから、IL-1 が関与すると考えられた。胃癌細胞株は IL-1 α 、IL-1 β とも分泌しておらず、胃癌培養上清で刺激した胃線維芽細胞も IL-1 α 、IL-1 β とも分泌しなかった。一方、胃癌培養上清で刺激した胃線維芽細胞のライセートでは IL-1 α の発現が増加していた。以上より、胃癌培養上清に反応した胃線維芽細胞からの IL-6 産生増加には胃線維芽細胞自身の膜型 IL-1 α の発現上昇が関与することが示唆された。
4. 胃癌細胞株を IL-6 で刺激する *in vitro*の実験系では、IL-6 刺激による胃癌細胞の細胞増殖、細胞死抑制、サイトカイン産生への影響を認めなかった。
5. MNU 誘発胃化学発癌モデルで採取したマウス胃組織の解析では、WT マウスでは MNU により STAT3 のリン酸化が増強したが、*Il-6^{-/-}*マウスでは MNU による STAT3 のリン酸化の増強を認めず、IL-6 は STAT3 の活性化を介して胃腫瘍形成を促進すると考えられた。一方、通胃癌細胞株 SH101 および AGS を Janus kinase (JAK)阻害剤 Pyridone 6 (P6)で刺激すると、STAT3 のリン酸化の減弱および細胞増殖の抑制を認め、胃癌細胞における STAT3 の活性化は細胞増殖に重要と考えられた。

以上、本論文は、胃線維芽細胞が上皮細胞由来の何らかの因子により刺激されると、胃線維芽細胞自身の膜型 IL-1 α の発現上昇を介して、IL-6 を産生し、IL-6 は上皮細胞の STAT3 を活性化して腫瘍形成を促進することが示唆された。本研究はこれまで十分には明らかにされていなかった、胃癌における IL-6 の役割の解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。