

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 岡村新一

主論文 1編

Overexpression of IL-6 by gene transfer stimulates IL-8-mediated invasiveness of KYSE170 esophageal carcinoma cells.

Anticancer Research 33;1483-1490, 2013

審査結果の要旨

食道癌を含む様々な癌種において、腫瘍組織内や体循環中の炎症性サイトカインの上昇は、病期の進行や不良な予後と相関することが報告されている。また、治療誘発性に腫瘍組織や腫瘍細胞中に過剰発現した炎症性サイトカインが、治療の効果や腫瘍細胞の悪性度にも影響を与える可能性も示唆されている。これまで我々は、進行食道癌に対する術前化学放射線療法(CRT)症例において、CRT終了後の血中IL-6が、奏効群に比べ非奏効群において有意に高く、IL-6が不良な予後とCRT抵抗性に関連する可能性を報告した。また、CRT終了後の遺残癌組織を用いた免疫染色にて、癌細胞におけるIL-6高発現がCRT抵抗性とも関わることで、予後不良因子となることも報告した。今回、食道癌細胞株KYSE170を用いて遺伝子導入によるIL-6高発現株を作成し、IL-6の発現と浸潤能との関連について検討した。

申請者は、遺伝子導入によりIL-6高発現細胞株 KYSE^{IL-6}を作成、Neomycin耐性遺伝子導入細胞 KYSE^{Neo}をcontrolとして浸潤能を比較した。浸潤能は、8 μ mの小孔フィルターとMatrigelでコーティングされた膜を有する24well dishを用いた。上段容器にSerum-freeの環境下で1 \times 10⁵ cells/well, 下段容器にはculture mediumを入れて48時間培養し、上段容器の表面側で浸潤せずに残った細胞を拭き取った後に、上段容器の膜を固定・染色し下段側へ浸潤した細胞数を計測した。siRNAによる実験では、siRNAを導入から48時間後に回収した細胞を浸潤能解析に用いた。siRNAを用いたIL-6及びIL-8の阻害により、siRNA controlとの浸潤能を比較するとともに、各細胞におけるIL-8/VEGF/HGF発現をRT-PCR及びELISAにて比較した。KYSE^{IL-6}、KYSE^{Neo}の浸潤能の比較では、KYSE^{IL-6}において有意な浸潤能亢進を認めた。siRNAにてIL-6を抑制したところ浸潤能は抑制された。

両細胞におけるIL-8/VEGF/HGF発現をRT-PCRおよびELISAにて比較したところ、KYSE^{IL-6}における有意なIL-8発現増強を認めた。そこで、siRNAによってKYSE^{IL-6}のIL-8発現を抑制したところKYSE^{IL-6}の浸潤能は抑制されたが、IL-6発現は高発現を維持したままであった。

以上が本論文の要旨であるが、遺伝子導入によるIL-6の過剰発現が食道癌細胞株KYSE170の浸潤能を亢進させること、更に、この浸潤能亢進の中心的役割は、細胞内の一方向性の情報伝達経路によってIL-6から誘導されたIL-8の働きによる事を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 25 年 9 月 19 日

審査委員 教授 奥田 司 ㊞

審査委員 教授 佐和 貞治 ㊞

審査委員 教授 加藤 則人 ㊞