

熊本大学学術リポジトリ

Kumamoto University Repository System

Title	ミエロイド系細胞由来の可溶性IL-6受容体が、腫瘍特異的Th1細胞の分化を抑制し、腫瘍進行を促進させる
Author(s)	藤枝, 浩司
Citation	
Issue date	2017-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	http://hdl.handle.net/2298/42604
Right	

Soluble IL-6R expressed by myeloid cells reduces tumor-specific Th1 differentiation and drives tumor progression

(ミエロイド系細胞由来の可溶性 IL-6 受容体が、腫瘍特異的 Th1 細胞の分化を抑制し、腫瘍進行を促進させる)

【 目的 】 癌患者では血中の IL-6 および可溶性 IL-6 受容体 (sIL-6R) の高値が、予後不良因子である。一方で、IL-6 シグナルは腫瘍特異的 Th1 応答を抑制し、CD4⁺T 細胞を介した抗腫瘍免疫を減弱させる。IL-6 シグナルは、細胞表面の膜型 IL-6R に IL-6 が直接結合する伝達様式と、sIL-6R を介した伝達様式がある。そこで担癌状態で、IL-6 と協調して働く sIL-6R の、腫瘍特異的 Th1 分化に対する影響を検討した。さらに担癌個体での sIL-6R の供給源を調べた。また、IL-6 シグナルによる腫瘍特異的 Th1 分化抑制の分子メカニズムを検討した。そして、sIL-6R の臨床応用への可能性を検証することを本研究の目的とした。

【 方法 】 sIL-6R に結合して、IL-6/sIL-6R 複合体によるシグナルを特異的に遮断する可溶性 gp130 (sgp130) を線維肉腫 MCA205 担癌マウスに投与し、腫瘍特異的 CD4⁺T 細胞の Th1 分化能を調べた。そして癌細胞、T 細胞、ミエロイド系細胞から産生される sIL-6R の、Th1 応答と腫瘍排除へ与える影響を検討した。また、担癌個体での IL-6 を介した腫瘍特異的 CD4⁺T 細胞の、Th1 分化抑制の分子メカニズムを検討するため、IL-6 により誘導される腫瘍特異的 CD4⁺T 細胞の転写因子を同定した。さらに、その機能喪失マウスを用いて、Th1 応答と抗腫瘍効果を検討した。また、頭頸部癌患者と健常ボランティアのミエロイド系細胞表面の IL-6R の発現を調べ、ミエロイド系細胞由来の sIL-6R が Th1 分化に及ぼす影響を検討した。

【 結果 】 担癌マウスに sgp130 を投与すると、腫瘍特異的 T 細胞の Th1 分化抑制が解除された。また、ミエロイド系細胞特異的 IL-6R ノックアウト担癌マウスでは、Th1 分化抑制が解除され腫瘍進行が抑制されていた。さらに担癌マウスにおいて、IL-6 シグナルが、c-Maf を発現する腫瘍特異的エフェクター T 細胞への分化を誘導する事を発見した。さらに担癌マウスにおいて、c-Maf 機能喪失遺伝子改変マウス由来の T 細胞では、Th1 分化抑制が起こらず抗腫瘍効果が増強していた。頭頸部癌患者では、PBMC 中の CD14⁺ CD16⁻ 単球の細胞表面 IL-6R の発現と血中 sIL-6R 濃度が逆相関することから、CD14⁺ CD16⁻ 単球が sIL-6R の供給源と推察された。さらに *in vitro* で、癌患者のミエロイド系細胞由来の sIL-6R は、Th1 応答を抑制し c-Maf 発現を誘導していた。

【 考察・結論 】 担癌状態において、ミエロイド系細胞由来の sIL-6R が、腫瘍特異的 CD4⁺T 細胞に作用して、c-Maf を誘導することにより Th1 細胞の産生を妨げ、抗腫瘍効果を減弱することが示唆された。以上より、sIL-6R は癌免疫療法の効果を増強するための有望な標的と考えられた。