

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Interleukin-17A is involved in enhancement of tumor progression in murine intestine

(IL-17A はマウス小腸における腫瘍増殖の増強に関与する)

氏名 大城 清哲 印

背景 : インターロイキン - 17A (以下 IL-17A) は好中球の炎症反応を誘導するサイトカインで、近年 IL-17A を産生する T リンパ球が同定された。IL-17A が様々な病原体に対する免疫誘導に重要であるとともに、自己免疫性疾患の誘導にも関与することが報告されている。しかし腫瘍に対するその役割は、腫瘍増殖を促進する研究結果が報告されている一方で、抗腫瘍免疫を誘導することも報告されており、いまだ議論の余地がある。

目的 : 腸管には IL-17A が恒常的に発現しており、腸管腫瘍の発育に対して影響していると推定された。それを検証することを本研究の目的とし、マウス腸管腫瘍モデルにより IL-17A の腫瘍への影響を調べた。

方法 : モデル腫瘍抗原（結核菌抗原 Ag 85B）を発現しているマウスリンパ腫細胞株 E L 4 を、マウスの盲腸漿膜下へ接種して腸管腫瘍モデルを作成した。野生株マウスと IL

- 1 7 A 遺伝子ノックアウトマウスの間で、腫瘍発育や誘導される抗腫瘍免疫を比較した。さらに、抗 IL-17A 中和モノクローナル抗体を野生株マウスへ投与し、同様の比較を行った。

結果：担癌状態にある野生型マウスの盲腸腫瘍塊と正常腸管組織の両方において、IL-17A 産生細胞の存在が証明された。野生型マウスの腫瘍サイズは、IL-17A 遺伝子ノックアウトマウスのそれと比較して有意に大きかった。さらに、抗 IL-17A モノクローナル抗体で処理した野生株マウスでは、コントロールと比較して腫瘍サイズが縮小した。一方、腸間膜リンパ節細胞のモデル腫瘍抗原 Ag 85B に対するインターフェロン- γ 産生により抗腫瘍免疫の誘導を検討したが、IL-17A 遺伝子ノックアウトマウスもしくは抗 IL-17A モノクローナル抗体投与野生型マウスでも、対照群野生型マウスと同程度の反応が認められたことから、IL-1

7 A の欠如は通常の抗腫瘍免疫の誘導に影響

を与えないと考えられた。

総括：IL-17A は腸管腫瘍の発育を増強

するが、抗腫瘍免疫の誘導には影響しないと

考えられた。

結論：この研究では、腸管で恒常的に発現し

ている IL-17A が腫瘍発育を増強すること

と、抗 IL-17A 抗体による中和処置が、

腸管腫瘍に対する新しい抗腫瘍免疫療法の候

補となることを示唆することができた。

平成 24 年 1 月 12 日

(別紙様式第 7 号)

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	大城 清哲
論文審査委員		審査日 平成 24 年 1 月 12 日	
主査教授		加藤 試也	
副査教授		丸山 一郎	
副査教授		高井 正人	

(論文題目)

Interleukin-17A is involved in enhancement of tumor progression in murine intestine.

(論文審査結果の要旨)

上記論文に関して、研究の背景と目的、研究内容、および研究成果の意義と学術的水準について検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的について

腫瘍の進展において宿主側の免疫系は重要な役割を果たす。IL-17A は CD4 陽性 T 細胞サブセットのうち Th17 細胞より分泌される前炎症性サイトカインで、真菌等に対する感染制御に重要である一方、自己免疫疾患の増悪にも関与する。腫瘍免疫における IL-17A の意義には不明な点が多く、腫瘍の増殖や進展を促進する作用が報告されている反面、腫瘍抑制性に作用するとする報告もあり結論が得られていない。IL-17A は腸管や皮膚組織で強く発現し感染防御の最前線で作用するサイトカインで、腸内細菌叢がその誘導に重要な役割を果たす。本研究の目的は、腫瘍免疫における IL-17A の役割について、従来検討されていないマウス悪性リンパ腫細胞株(EL4)の腸管接種モデルを用いて明らかにする事である。

2. 研究内容について

EL4 細胞にウシ結核菌 BCG 株の主要分泌抗原 Ag85B を遺伝子導入し娘細胞株 EL4-85 を作製、in vitro 培養系で IL-17A は細胞増殖に影響を与えたが、C57BL/6 マウスの皮下接種モデルでの腫瘍の増大を促進した。次に C57BL/6 マウス(野生型)と IL-17A 欠損マウスを用い EL4-85 を盲腸漿膜下組織に接種したモデルを作製、IL-17A 欠損マウスでは腫瘍の増大が有意に抑制された。野生型マウスの腸管接種モデルでの抗マウス IL-17A モノクローナル抗体の投与も腫瘍径の増大を有意に抑制した。以上の結果より IL-17A がマウス腸管接種腫瘍の進展を増強する可能性が指摘された。

また免疫組織染色では、野生型マウスの腸管における IL-17A 産生細胞は腸管粘膜固有層や腺管内に侵入したリンパ球様細胞に陽性であった。腸管接種モデルでは IL-17A 産生細胞は腫瘍組織内にも浸潤し、腫瘍細胞と IL-17A 産生細胞との相互作用を予感させる。更にこれらの腸管接種モデルの所属（腸間膜）リンパ節を採取、分離リンパ球を Ag85B 抗原で刺激したが、INF- γ 産生量の変化は認めなかった。抗マウス IL-17A モノクローナル抗体を投与した野生型マウスの腸管接種モデルでも、同様にリンパ球の INF- γ 産生量は不变であり、機序として抗原特異的 Th1 反応の関与は考えにくいと結論している。

3. 研究成果の意義と学術的水準について

本研究は、マウス腸管接種モデルの腫瘍進展に対する IL-17A の増強効果をはじめて示したものである。IL-17A の対腫瘍効果には議論の余地を残すが、今後の機序解明への糸口として学術的意義は深い。現在、ヒト化抗 IL-17A 抗体を用い乾癬や関節リウマチの治験も行われており、腫瘍制御にむけた臨床応用の可能性も示唆している。本研究は国際的にも高い水準を有し、学位授与に十分に値する。

- 備 考 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書きとすること。
2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
3 *印は記入しないこと。