

(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 木城 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	
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	85				
B)	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 I L - 1 7 A 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 ， I L -
1 7 A 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 ， I L - 1 7 A 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 I L - 1 7 A 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 A g 85 B 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 ，
I L - 1 7 A 遺 伝 子 ノ ッ ク ア ウ ト マ ウ ス も し
く は 抗 I L - 1 7 A 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 、 I L - 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，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。

(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 誠也 	
	副査教授	丸山 一郎 	
	副査教授	筒井 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			
<p>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。</p>			
2. 研究内容について			
<p>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なかったが、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。</p>			

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 産生量は不変であり、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、A 4 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。