（様式３号）

学 位 論 文 の 要 旨

氏名　山本常則

〔題名〕IL-6 levels correlate with prognosis and immunosuppressive stromal cells in patients with colorectal cancer（切除可能結腸直腸癌患者における IL-6 発現と予後、腫瘍間質免疫抑制性細胞の関係）

〔要旨〕

【背景】結腸直腸癌（colorectal cancer: CRC）の予後については、腫瘍の特性だけでなく、宿主の免疫反応も重要な因子となる。我々は宿主の免疫反応として全身および腫瘍微小環境（tumor microenvironment: TME）の炎症性サイトカイン発現に注目し、これらを評価することにより、免疫抑制状態と患者の予後との関係を検討した。

【方法】 切除可能 CRC 患者 209 名において、術前に採取した血清サンプルを用いてサイトカイン濃度（IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α）を電気化学発光法により測定し、予後との関連を検討した。また切除切片における腫瘍組織でのサイトカイン発現を腫瘍細胞、間質細胞に分けて免疫組織化学的に評価した。さらに、切除した CRC 患者 10 例において、新鮮な切除切片から抽出した腫瘍浸潤細胞を用いたマスサイトメトリーによるシングルセル解析を行った。

【結果】無再発生存期間において、血清 IL-1β、IL-8、TNF-α濃度の高低では有意な関係を認めなかったが、血清 IL-6 高値群で有意に予後不良であった。また血中 IL-6 濃度上昇は腫瘍組織中の間質細胞における IL-6 高発現と関連していた。シングルセル解析の結果、腫瘍浸潤免疫細胞のうち IL-6^{+}細胞は主に骨髄球系細胞で構成され、リンパ球系細胞では IL-6 発現をほとんど認めなかった。また IL-6 高発現群では、CD33^{+}HLADR^{-}骨髄由来抑制細胞（myeloid-derived suppressor cell: MDSC）および CD4^{+}FOXP3^{high}CD45RA^{-}エフェクター型抑制性 T 細胞（effector regulatory T cell: eTreg）の割合が IL-6 低発現群に比べ有意に高かった。さらに、MDSC における IL-10^{+}細胞の割合、eTreg における IL-10^{+}細胞または CTLA-4^{+}細胞の割合は、IL-6 高発現群で有意に高かった。

【結論】血清 IL-6 濃度の上昇は間質細胞の IL-6 発現と関連し、予後不良であった。腫瘍浸潤免疫細胞における IL-6 高発現は、TME における MDSC や eTreg 等の免疫抑制性細胞の蓄積と関連し、その機能性マーカーの上昇も認めた。IL-6 を介した抑制性免疫機構が CRC 患者の予後不良の一因となっている可能性がある。

作成要領

１．要旨は、８００字以内で、１枚でまとめること。

２．題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

（様式９号）

学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 8月28日

報告番号	医博甲 第 1683 号	氏　名	山本 常則
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆弘	
	副査教授	高見太郎	
	副査教授	永野浩昭	

学位論文題目名（題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。）

IL-6 levels correlate with prognosis and immunosuppressive stromal cells in patients with colorectal cancer
（切除可能結腸直腸癌患者における IL-6 発現と予後、腫瘍間質免疫抑制性細胞の関係）

学位論文の関連論文題目名（題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。）

IL-6 levels correlate with prognosis and immunosuppressive stromal cells in patients with colorectal cancer
（切除可能結腸直腸癌患者における IL-6 発現と予後、腫瘍間質免疫抑制性細胞の関係）

掲載雑誌名　Annals of Surgical Oncology

第 30 巻　第 8 号　P. 5267 ～ 5277　(2023 年 8 月 掲載)

著者（全員を記載）

山本常則, 恒富亮一, 中島正夫, 鈴木伸明, 吉田晋, 友近忍, 徐明, 中上裕有樹, 松井洋人, 徳光幸生, 新藤芳太郎, 渡邊裕策, 飯田通久, 武田茂, 硲彰一, 田邉剛, 井岡達也, 星井嘉信, 清田章文, 滝澤仁, 河上裕, 上野富雄, 永野浩昭

（論文審査の要旨）

結腸直腸癌（colorectal cancer: CRC）の予後については、腫瘍の特性だけでなく、宿主の免疫反応も重要な因子となる。我々は宿主の免疫反応として全身および腫瘍微小環境（tumor microenvironment: TME）の炎症性サイトカイン発現に注目し、これらを評価することにより、免疫抑制状態と患者の予後との関係を検討した。

切除可能CRC患者209名において、術前に採取した血清サンプルを用いてサイトカイン濃度（IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α）を電気化学発光法により測定し、予後との関連を検討した。また切除切片における腫瘍組織でのサイトカイン発現を腫瘍細胞、間質細胞に分けて免疫組織化学的に評価した。さらに、切除したCRC患者10例において、新鮮な切除切片から抽出した腫瘍浸潤細胞を用いたマスサイトメトリーによるシングルセル解析を行った。

無再発生存期間において、血清IL-1β、IL-8、TNF-α濃度の高低では有意な関係を認めなかったが、血清IL-6高値群で有意に予後不良であった。また血中IL-6濃度上昇は腫瘍組織中の間質細胞におけるIL-6高発現と関連していた。シングルセル解析の結果、IL-6高発現群では、CD33+HLADR-骨髄由来抑制細胞（myeloid-derived suppressor cell: MDSC）およびCD4+FOXP3highCD45RA-エフェクター型抑制性T細胞（effector regulatory T cell: eTreg）の割合がIL-6低発現群に比べ有意に高かった。さらに、MDSCにおけるIL-10+細胞の割合、eTregにおけるIL-10+細胞またはCTLA-4+細胞の割合は、IL-6高発現群で有意に高かった。

血清IL-6濃度の上昇は間質細胞のIL-6発現と関連し、予後不良であった。腫瘍浸潤免疫細胞におけるIL-6高発現は、TMEにおけるMDSCやeTreg等の免疫抑制性細胞の蓄積と関連し、その機能性マーカーの上昇も認めた。IL-6を介した抑制性免疫機構がCRC患者の予後不良の一因となっている可能性がある。

本研究は、結腸直腸癌患者の血清IL-6濃度上昇が間質細胞のIL-6発現に相関することに加え、腫瘍浸潤免疫細胞のIL-6発現がMDSCやeTreg等の免疫抑制細胞の蓄積と関連することを明らかにした論文である。
よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。

備考　審査の要旨は８００字以内とすること。