



Title	The effectiveness of an anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody combined with chemotherapy to target colon cancer stem-like cells
Author(s)	金, 瑛
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51942
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	金 瑛
論文題名 Title	The effectiveness of an anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody combined with chemotherapy to target colon cancer stem-like cells (抗IL-6受容体抗体が大腸癌幹細胞標的とする化学療法における有効性)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 In the present study, we investigated the effects of IL-6 and its downstream signaling components on stem cell biology, particularly the chemoresistance of CSCs, to explore potential molecular targets for cancer therapy. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 The colon cancer cell line WiDr was cultured in serum-free, non-adherent, and three-dimensional spheroid-forming conditions to enrich the stem cell-like population. Spheroid-forming cells slowly proliferated and expressed high levels of Oct-4, Klf4, Bmi-1, Lgr5, IL-6, and Notch 3 compared with adherent cells. Treatment with an antihuman IL-6 receptor monoclonal antibody reduced spheroid formation, stem cell-related gene expression, and 5-fluorouracil (5-FU) resistance. In addition, IL-6 treatment enhanced the levels of p-STAT3 (Tyr705), the expression of Oct-4, Klf4, Lgr5, and Notch 3, and chemoresistance to 5-FU. siRNA targeting Notch 3 suppressed spheroid formation, Oct-4 and Lgr5 expression, and 5-FU chemoresistance, whereas STAT3 inhibition enhanced Oct-4, Klf4, Lgr5, and Notch 3 expression and 5-FU chemoresistance along with reduced spheroid growth. 〔総 括(Conclusion)〕 These results indicate that IL-6 functions in dichotomous pathways involving Notch 3 induction and STAT3 activation. The former pathway is involved in cancer stem-like cell biology and enhanced chemoresistance, and the latter pathway leads to accelerated proliferation and reduced chemoresistance. Thus, an anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody or Notch 3 inhibition may be superior to STAT3 inhibition for CSC-targeting therapies concomitant with anticancer drugs.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		金 瑛	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹原 徹郎
	副 査	大阪大学教授	熊 御 淳
	副 査	大阪大学教授	奥 村 明 之 進
論文審査の結果の要旨			
近年、癌幹細胞が薬剤耐性機構に於いて重要な役割をしていることが注目されている。今回大腸癌細胞の幹細胞性の維持に関わるkey moleculeを探索する目的で、幹細胞性の強い細胞のみが増殖するスフェロイド条件下で大腸癌細胞WiDrを培養したところ、幹細胞マーカーとともにIL-6の発現増強が認められた。そこでスフェロイド形成WiDrにIL-6を作用させたところ、幹細胞マーカー遺伝子の発現が増強するとともに抗癌剤5FUに対する耐性が亢進したのに対し、抗IL-6受容体抗体ではスフェロイド形成能、幹細胞マーカーの発現は減少し、薬剤耐性も減弱した。IL-6受容体下流シグナルとしては、STAT3リン酸化とNotch3発現の増強が認められ、抗IL-6受容体抗体によりこれらの減弱が認められた。さらにNotch3 siRNAで、スフェロイド形成能、幹細胞マーカーの発現、薬剤耐性の減弱が認められたのに対し、STAT3阻害剤では幹細胞マーカー、Notch3発現、薬剤耐性が増強した。IL-6の大腸癌進展への重要性が示され、現在、大腸癌治療目的でSTAT3阻害剤の臨床応用が検討されている。しかし、本検討からは抗IL-6受容体抗体、Notch3発現抑制は大腸癌細胞の幹細胞性を減弱させ抗癌剤感受性を増強するが、STAT3阻害剤は幹細胞性を増強し抗癌剤感受性を減弱させる可能性が示された。本論文は、分子標的抗癌治療を行う上で、個別化治療を推進する必要性を明らかにしたもので学位論文に値する。			