



Title	The blockade of interleukin-33 released by hepatectomy would be a promising treatment option for cholangiocarcinoma
Author(s)	長岡, 慧
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/81919
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	長岡 慧
論文題名 Title	The blockade of interleukin-33 released by hepatectomy would be a promising treatment option for cholangiocarcinoma (肝臓切除によって放出されるインターロイキン 33 を阻害することは、胆管癌に対する有望な治療となりうる)
論文内容の要旨	
〔目 的〕	
胆管癌は再発率の高い予後不良な癌である。近年、炎症性サイトカインである Interleukin(以下 IL)-1 ファミリーの一つである IL-33 の短期暴露によって、胆管癌の発育を助長する環境が長期間形成されることが報告された。IL-33 はリンパ球から癌細胞まで各種細胞の核内に存在するが、正常肝組織内では主に T リンパ球で存在することが知られており、組織障害によってサイトカインとして細胞外へ放出される。そこでわれわれは、胆管癌に対する肝切除手術による組織障害によって IL-33 が放出され、再発を助長する環境が形成されるとの仮説を立て、肝内胆管癌と IL-33 の関連性と、治療介入の可能性について検討した。	
〔方法ならびに成績〕	
まず、肝切除による IL-33 の血中への放出を検討するため、肝切除を行った肝内胆管癌 50 例において、非癌部における IL-33 陽性細胞数を免疫組織化学で計測し、手術前後の血中 IL-33 濃度を ELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)で測定した。その際、肝切除による影響を検討するため、肝臓を離断せずに全肝を摘出する肝移植 6 例を比較対照とした。切除肝の非癌部における IL-33 陽性細胞数の中央値で 2 分したところ、臨床病理学的背景に有意差はなく、肝 IL-33 陽性細胞数が多い群で、肝切除後の血中 IL-33 濃度が上昇していた($p<0.01$)。一方で、肝移植症例では肝 IL-33 陽性細胞が多い症例においても、手術による血中 IL-33 濃度の変化は認められなかった。 次に、肝内胆管癌の切除治療後の予後因子を多変量解析で検討したところ、肝 IL-33 陽性細胞数は、無再発生存に関わる独立した負の予後予測因子であった($p=0.04$)。 さらに、肝切除後の残肝における IL-33 陽性細胞数を検討するため、再肝切除を行った肝細胞癌 50 症例で、IL-33 の免疫組織化学を行った。再肝切除までの期間の中央値は約 3 年であった。初回肝切除肝と比較して、再肝切除肝においては、肝 IL-33 陽性細胞数が上昇していた($p<0.01$)。 以上から、肝 IL-33 陽性細胞数が多い症例は、肝切除時に IL-33 を多く放出すること、無再発生存率が不良となること、肝 IL-33 陽性細胞は肝切除により増加することが示された。	
続いて、マウス実験で検証を行った。C57BL/6 マウスに肝切除を行い、肝切除前後の血中 IL-33 濃度、摘出肝と 28 日後の残肝における肝組織内 IL-33 量を ELISA で比較した。肝切除によって、血中 IL-33 濃度は平均 2.8 倍に増加し($p<0.01$)、肝組織内の IL-33 量は平均 3.4 倍に増加した($p<0.01$)。 C57BL/6 マウス由来胆管癌細胞株を肝へ注入移植する同系同所性移植モデルを用いて肝切除の影響を確認した。肝切除を行ったマウスと、比較対照として開腹手術のみを行ったマウスに対して、術後 7 日目に残肝へ癌細胞を移植した。肝切除後の残肝へ癌細胞を移植したマウスでは、腫瘍発育がより早く認められた。また、同モデルにおいて肝切除前日から術後 5 日まで、抗 IL-33 中和抗体を投与すると、PBS 投与群と比較して、腫瘍発育は抑制された($p=0.026$)。	
最後に、IL-33 と肝内胆管癌発育促進との関連性について細胞実験を行った。肝 IL-33 陽性細胞数が多い群の肝組織抽出液を蛋白濃度が 10ng/ml となるよう調整し、ヒト胆管癌細胞に添加した。その結果、増殖能(72 時間で平均 1.3 倍増加、$p<0.01$)、遊走能(12 時間で平均 1.8 倍増加、$p<0.05$)、浸潤能(48 時間で平均 1.4 倍増加、$p<0.05$)が増加した。過去の報告から IL-6 が関連している可能性に着目した。ヒトおよびマウスの肝組織抽出液において IL-33 および IL-6 濃度は相関していた($R^2=0.62$, $p=0.02$)。さらに、肝 IL-33 陽性細胞数が多い群の切除肝組織抽出液を添加する際に、抗 IL-6 中和抗体を追加して検討した。その結果、増殖能、遊走能が抑制され($p<0.01$)、IL-33 が誘導する腫瘍促進の機序に、IL-6 が関与している可能性が示された。	
〔総 括〕	
肝内胆管癌において、肝切除により IL-33 が血中へ放出されること、残肝組織内の IL-33 発現が増加すること、それによって再発を助長する環境が形成される可能性が示された。肝切除時に IL-33 阻害剤を用いた治療介入を行うことで、胆管癌に対する肝切除後の再発率を低下できる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 長岡 慧			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	江口 英利
	副 査	大阪大学教授	竹原 敬介
	副 査	大阪大学医学部教授	石井 香始
論文審査の結果の要旨			
Interleukin(以下IL)-33は各種細胞の核内に存在し、組織障害で放出されるサイトカインであり、IL-33投与はマウス胆管癌発育を助長する。そこで臨床におけるIL-33と胆管癌再発について検討を行った。 臨床検体を用いた検討では、切除肝でのIL-33陽性細胞が多い症例では肝切除時にIL-33を多く放出し、再発率が高くなることを示した。マウス実験では、肝切除によってIL-33が放出され、残肝へ移植した癌細胞の発育が助長されるが、肝切除時の抗IL-33中和抗体投与が癌細胞発育を抑制することを証明した。ヒト胆管癌細胞実験ではこの機序にIL-6が関与している可能性を示した。 以上より、胆管癌に対する肝切除によってIL-33が放出され再発を助長するが、肝切除時にIL-33阻害剤を用いた治療介入を行うことで、胆管癌の再発率を低下できる可能性を示した。 本研究は学位の授与に値すると考えられる。			