

(品川兼一) 論文内容の要旨

主 論 文

Clinical Roles of Interleukin-6 and STAT3 in Oral Squamous Cell Carcinoma
(口腔扁平上皮癌における Interleukin-6 と STAT3 の臨床的役割)

品川 兼一, 柳本 惣市, 鳴瀬 智史, 川北 晃子
森下 廣太, 坂本 由紀, 六反田 賢, 梅田 正博

(Pathology & Oncology Research. 印刷中)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員: 梅田正博教授)

緒言

炎症と癌の関連性に関しては様々な報告があり, 炎症および免疫系のバイオマーカーは口腔扁平上皮癌の生物学的挙動を解明するうえで有効である。炎症反応の一般的な指標である C-reactive protein (CRP) および Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) と, 癌患者の予後との関連性を指摘されている。また, その分子生物学的メカニズムとして, 炎症性サイトカインである Interleukin-6 (IL-6) 発現により JAK/STAT シグナル伝達系が活性化されることで, STAT3 が活性化され腫瘍細胞の増殖, 浸潤, 転移, および血管新生に関与しているとされている。

今回われわれは, IL-6 により活性化される JAK/STAT シグナル伝達系に着目し, 口腔扁平上皮癌と炎症因子との関係, 予後との関連性について検討した。

対象と方法

2008年4月から2013年3月までの5年間に長崎大学病院口腔外科を受診した口腔扁平上皮癌症例のうち, 術前治療例などを除き, 手術主体の治療を施行した116例を対象とした。

術前の末梢血における CRP および NLR 値を測定し, 過去の文献を参考に, カットオフ値を CRP は 3 mg/L, NLR は 2.4 として評価した。

生検あるいは手術材料として得られた組織を用いて浸潤パターン, 神経周囲浸潤, 脈管侵襲について評価した。また, IL-6 および STAT3 の各抗体を用いて免疫組織化学的染色を行った。評価方法は通法に従い, 陽性細胞率 (0:発現なし, 1:0<20%, 2:20~50%, 3:50~80%, 4:>80%) および反応強度 (0:発現なし, 1:弱い, 2:中等度, 3:強い) の合計点数で, 5点以上を陽性発現とした。

予後に関しては, 再発までの期間 (Disease free survival; DFS) および疾患特異的生存期間 (Disease specific survival; DSS) を比較検討した。

結果

免疫組織化学的染色では IL-6 は間質および癌細胞膜上で強く発現したが、癌細胞質では発現を認めなかった。STAT3 は癌細胞膜上および核内で強い発現を認めた。陽性発現率は、IL-6 が 78.4%、STAT3 が 80.2%であった。IL-6 と STAT3 の発現において相関性は認めなかった。(p=1.000)

IL-6 は、浸潤パターン、脈管侵襲と病理組織学的リンパ節転移との相関性がみられ、とくに脈管侵襲については多変量解析でも有意な相関性を認めた (P=0.044)。一方、STAT3 はどの因子においても有意な発現を認めなかった。また、CRP や NLR といった炎症因子との相関性も明らかではなかった。

IL-6 発現により 5 年累積 DFS は有意に減少した。(p=0.010) 一方、DSS では発現の有無による相関性は認めなかった。STAT3 発現と DFS, DSS において相関性は認めなかった。

浸潤パターン、神経周囲浸潤、脈管侵襲および病理組織学的リンパ節転移による DFS の低下を認めた。また、これらと Stage の進行による DSS の低下も認めた。

考察

今回の実験結果より IL-6 の発現は、浸潤パターン、脈管侵襲、病理組織学的リンパ節転移に関与しており、特に脈管侵襲は強い関連性を認めた。このことから IL-6 は口腔扁平上皮癌において浸潤、脈管新生および転移に関与していると考えられた。一方で、STAT3 の発現と臨床病理学的因子との関連性は見いだせなかった。

IL-6 は JAK/STAT, PI3K-Akt, MAPK シグナリングを活性化させ、細胞遊走、悪性腫瘍の増殖および浸潤、抗アポトーシスシグナル伝達、血管新生、および骨リモデリングへの関与が指摘されているが、不明な点も多い。今回の実験結果より IL-6 発現とそのメカニズムとしては、STAT3 発現との関連性はなかったことと脈管侵襲との相関性が認められたことより、JAK/STAT シグナリングの経路より、むしろ PI3K-Akt シグナリングの経路による脈管侵襲に関連する因子 (VEGF-C など) を介している可能性が示唆された。今後、さらにこれらの因子との相関性を検証する必要もあるが、IL-6 は口腔扁平上皮癌の浸潤や転移に関連しており、局所頸部再発の予測因子として有用である可能性が示唆された。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。