

論文内容要旨

論文題目

抗 IL-6 受容体抗体は高脂肪食下 *Apc^{Min/+}*マウスの腸管腫瘍の
発育進展を抑制する

責任講座：内科学第二（消化器内科学）講座

氏 名： 矢尾板 孝夫

【内容要旨】 (1, 200 字以内)

【背景】近年、大腸癌は世界的に増加傾向にある。この要因の一つとして、肥満、メタボリックシンドロームの増加が関連していると考えられている。我々の研究室では、メタボリックシンドロームの病態の中心的な役割を果たす内臓脂肪蓄積型肥満やインスリン抵抗性、高インスリン血症、アディポネクチンの低下が、大腸腫瘍のリスクに関わっていることを報告してきた。さらに最近、このメタボリックシンドロームの基盤病態として全身性の持続性の慢性炎症状態が注目されており、我々の研究室では以前大腸腺腫患者で血中 IL-6 が高く、このことがインスリン抵抗性とは独立した大腸腺腫のリスク因子となりうることを報告した。そこで今回、大腸腫瘍のモデルマウスである *Apc^{Min/+}* マウスに抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) を投与することで、IL-6 の作用の抑制が高脂肪食下での腸管腫瘍の発育進展に与える影響を検討した。

【方法】①5 週齢から 16 週齢まで高脂肪食を摂取させた雄 *Apc^{Min/+}* マウス (n = 10) の腸管腫瘍の数や大きさ、血中 IL-6 濃度を、通常食を摂取させた群 (n = 15) と比較した。②雄 *Apc^{Min/+}* マウスへ 5 週齢から高脂肪食を摂取させ、6 週齢から 15 週齢まで MR16-1 を毎週腹腔内投与し (n = 9)、PBS 投与群 (n = 9) およびラット IgG 投与群 (n = 9) と腸管腫瘍の数や大きさを比較検討した。

【結果】①通常食群と比べ、高脂肪食群では 16 週齢の体重および体重に占める精巣上体脂肪の割合が有意に増加し、血漿 IL-6 濃度も有意に高値であった (7.4 pg/ml, IQR: interquartile range 7.21-8.76 vs. 5.40 pg/ml, IQR: 2.67-6.41, $p = 0.01$)。さらに、腸管腺腫数は高脂肪食群で有意に増加した (65.4 ± 3.8 vs. 51.4 ± 4.5 , $p = 0.02$) が、平均径には差を認めなかった。②各コントロール群に比較して (PBS; 81.3 ± 6.1 , ラット IgG; 74.7 ± 4.8)、MR16-1 投与群では有意に腸管腺腫数が少なく (53.1 ± 6.8 , $p = 0.01$)、平均径も小さかった ($p < 0.01$)。2 mm 以上の腸管腺腫数は、MR16-1 投与群で著明に減少した。しかしながら、体重や精巣上体脂肪量、血中のインスリンや糖、中性脂肪の濃度は、各群間で有意な差は見られず、これらの変化とは関連なしに腫瘍の発育進展が抑制された可能性が示唆された。




【結論】本研究では抗 IL-6 受容体抗体の投与が、高脂肪食下に増加する *Apc^{Min/+}* マウスの腸管腫瘍の発育進展を抑制することが初めて明らかにされた。IL-6 の作用を抑制することが、肥満に関連した大腸腫瘍の発育進展を制御する新たな標的となる可能性が示唆された。

平成25年1月24日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名: 矢尾板 孝夫
論文 題目: 抗 IL-6 受容体抗体は、高脂肪食下 $Apc^{Min/+}$ マウスの腸管腫瘍の発育進展を抑制する

審査 委員: 主査 後藤 薫 
副査 吉岡 厚志 
副査 上野 美之 

審査終了日:平成25年1月22日

論文 審査 結果 要 旨

大腸癌は世界的に増加傾向にあり、メタボリックシンドロームの中心的な役割を果たす内臓脂肪蓄積型肥満やインスリン抵抗性、高インスリン血症、アディポネクチンの低下が、大腸腫瘍のリスク因子となることが明らかになって来た。さらに最近では、このメタボリックシンドロームの基盤病態として全身性の持続性炎症状態が注目されており、矢尾板氏の研究グループは、大腸腺腫患者で血中インターロイキン6 (IL-6) が高いこと、またこのことがインスリン抵抗性とは独立した大腸腺腫のリスク因子となりうることを報告してきた。

本研究において矢尾板孝夫氏は、腺腫形成と IL-6 受容体の関連を検討した。大腸腫瘍のモデルマウスである $Apc^{Min/+}$ マウスに抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) を投与し、高脂肪食下における腸管腫瘍の発育進展に与える影響を解析し、以下の結果を得た。

- 1) 通常食群と比べ、高脂肪食群では 16 週齢の体重および体重に占める精巣上体脂肪の割合が有意に増加し、血漿 IL-6 濃度も有意な高値を示した。また、平均腸管ポリープ数も高脂肪食群で有意に増加した。
- 2) コントロール群に比較して、抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1) 投与群では有意に平均腸管ポリープ数が少なく、平均径も小さかった。

本研究は、抗 IL-6 受容体抗体の投与によって、高脂肪食下に増加する $Apc^{Min/+}$ マウスの腸管腫瘍の発育伸展が抑制ことを明らかにしたものであり、IL-6 作用の抑制が肥満に関連した大腸腫瘍の発育進展を制御する可能性を示唆するものである。よって学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。