

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2487 号 氏名 石川 和也

論文審査担当者 主査 川尻 秀一



副査 大井 章史



向田 直史



### 学位請求論文

題名 Expression of interleukin-33 is correlated with poor prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the tongue

(インターロイキン 33 の発現は舌扁平上皮癌患者の不良な予後に相関する)

掲載雑誌名 Auris Nasus Larynx 第 41 巻第 6 号 552 頁～557 頁 平成 26 年 12 月掲載

舌癌は頭頸部癌で多くみられる癌であり、喫煙、飲酒、歯周病などの慢性刺激による口腔内の炎症が発癌に関与しているといわれている。また、炎症は腫瘍の微小環境にも影響を与え、癌の進展にも関係している。インターロイキン-33 (IL-33) は ST2 のリガンドとして働いている。IL-33 は上皮細胞、内皮細胞などの細胞に発現しており、ST2 は上皮細胞や内皮細胞の他に、肥満細胞、Th2 細胞などの免疫細胞に発現している。IL-33 発現細胞がネグロシスに陥った際に放出された IL-33 が ST2 に結合し、様々なサイトカインが産生され、Th2 型の免疫反応を惹起する。癌における報告は少ないものの、IL-33 の高発現が予後不良因子との報告がある。そこで本研究では IL-33 が腫瘍の悪性度を与える影響について検討することを目的とした。

手術にて採取した 81 例の舌扁平上皮癌の検体を対象とした。腫瘍の IL-33 と ST2 の発現を免疫組織化学染色にて検索し、予後との関連を検討した。また、間質に浸潤している肥満細胞の密度 (MCD) と、間質の血管の密度 (MVD) においても同様に免疫組織化学染色にて計測し、IL-33 が腫瘍の間質に与える影響を検討した。

IL-33 の発現が高い患者は、低発現の患者よりも有意に予後不良であった。ST2 の高発現も予後不良であった。MCD が高い患者も予後不良であり、IL-33 の発現と MCD は有意に相関していた。また IL-33 が高発現の群で間質の血管数が有意に多かった。これらの結果から、IL-33/ST2 axis は癌の悪性度に貢献し、腫瘍の微小環境にも影響を与えていることが示唆された。

IL-33/ST2 axis は nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) を活性化する。NF- $\kappa$ B は免疫反応や炎症を誘導する腫瘍の重要なプロモーターとして知られている。IL-33 は、NF- $\kappa$ B の活性化を介して癌の発育を促進している可能性が考えられた。また IL-33 は血管新生を亢進し、これらが腫瘍の発育に貢献していると考えられた。IL-33 は肥満細胞の脱顆粒、遊走を促し、寿命を延長し、炎症性サイトカインの産生を増加させるため、IL-33 が肥満細胞の活性化を通して、腫瘍の進展に貢献している可能性が考えられた。

以上より本論文は、IL-33 の癌における新規機能を解明したものであり、医学博士の学位に値すると評価された。