

氏 名	光井 恵麻
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 7344 号
学位授与の日付	2025年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Novel treatment strategy targeting interleukin-6 induced by cancer associated fibroblasts for peritoneal metastasis of gastric cancer (関連線維芽細胞が誘導するインターロイキン 6 を標的とした胃癌腹膜転移に対する新規治療戦略)

論文審査委員 教授 松川昭博 教授 淺沼幹人 准教授 大内田 守

#### 学位論文内容の要旨

癌関連線維芽細胞 (CAF) は腹膜転移の腫瘍微小環境における重要な構成要素であり、インターロイキン-6 (IL-6) の分泌を介して腫瘍の進行と転移に寄与する。今回我々は胃癌腹膜転移における IL-6 の役割を調べ、抗 IL-6 受容体抗体が腹膜転移を抑制することを示した。胃癌臨床検体の免疫組織化学的解析にて、原発巣の IL-6 発現は  $\alpha$ -SMA 発現と有意に相関し、IL-6 高発現は予後不良と相關していた。IL-6 および  $\alpha$ -SMA の高発現は腹膜転移においても観察された。マウス腹膜転移モデルを用いた抗 IL-6 受容体抗体の抗腫瘍効果の検討では、抗 IL-6 受容体抗体は線維芽細胞と胃癌細胞を共接種したマウスモデルにおける腹膜転移の進行を抑制したが、胃癌細胞単独からなる腹膜転移の進行は抑制できなかった。抗 IL-6 受容体抗体は CAF から分泌される IL-6 を阻害することで胃癌腹膜転移を抑制し、新たな治療となる可能性を示した。

#### 論文審査結果の要旨

申請者は、胃癌腹膜転移における IL-6 の役割と抗 IL-6 受容体抗体による腹膜転移抑制効果を検討した。胃癌臨床検体の免疫組織化学的解析により、原発巣の IL-6 発現は  $\alpha$ -SMA 発現と有意に相関することを見出し、自験例 (168 例) の検討で、IL-6 高発現例は予後不良と相關することを明らかにした。In vitro の検討で、胃がん細胞と線維芽細胞の共培養により、IL-6 産生が亢進すること、IL-6 により線維芽細胞の CAF (がん関連線維芽細胞) 化が進むことを示した。In vivo での検討では、抗 IL-6 受容体抗体の投与により、線維芽細胞と胃癌細胞を共接種したマウスモデルでの腹膜転移の進行は抑制されること、胃癌細胞単独からなる腹膜転移の進行は抑制されないことを示した。

共培養実験で IL-6 産生細胞は何か、IL-6 中和条件で線維芽細胞の CAF 化は抑制できるのか、CAF のマーカーとして  $\alpha$ -SMA のみで評価していることは妥当か、などの懸念が示されたが、抗 IL-6 受容体抗体は胃癌腹膜転移を抑制し、新たな治療となる可能性を示した点は評価できる。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。