

山住和之論文内容の要旨

主 論 文

Expression of Interleukin-11 and Interleukin-11 receptor
in human colorectal adenocarcinoma ; Immunohistochemical
analyses and correlation with clinicopathological factors

ヒト大腸癌におけるインターロイキン 11 及びインターロイキン 11 レセプター の発現；
免疫組織学的解析と臨床病理学的因子との関係

山住和之、中山敏幸、草場隆史、温 春陽、吉崎 歩、館 祐一、永安 武、関根一郎

World Journal of Gastroenterology 2006 January 14; 12(2) : 317-321

長崎大学大学院医学研究科 病理系専攻
(指導教授 : 関根一郎教授)

緒言

インターロイキン11(IL-11)は血小板の分化など、造血に關与するサイトカインとして知られている。IL-11 はインターロイキン11レセプター 鎖(IL-11R)と特異的に結合し、gp130 などと免疫複合体を形成することで、その下流にある JAK/STAT pathway などのシグナリングを活性化することが解っている。近年、造血以外の作用もあることが報告され、IL- 11R がいくつかのヒト腫瘍組織において発現することが報告されている。今回、我々はヒト大腸癌において IL- 11 及び IL- 11R の発現の有無と臨床病理学的因子との関係について検討した。

対象と方法

ヒト大腸癌組織のパラフィンブロック標本 115 例及び腺腫組織標本 11 例を用いて、IL-11 及び IL- 11R 抗体にて免疫組織化学染色を行い、臨床病理学的指標(組織型・浸達度・リンパ節転移・リンパ管浸襲・脈管浸襲)について解析を行った。なお、IL- 11 及び IL- 11R 発現の判定基準は腫瘍細胞全体に占める IL-11 及び IL-11R 陽性細胞の割合が 0-10% ; 陰性(-)、10-50%以上 ; 陽性(+)、50%以上 ; 強陽性(++)と判定した。またヒト大腸癌細胞株(Colo320DM、DLD-1)及びヒト大腸癌新鮮凍結標本を用いて Western blot 法を行い、IL- 11 及び IL- 11R 蛋白の発現をみた。

結果

免疫組織化学染色では、主として IL-11 は癌細胞の細胞質に、また IL- 11R は細胞膜と細胞質に発現が認められた。ヒト大腸癌組織標本 115 例中、IL-11 抗体に対して 26 例(22.6%)が陽性、74 例(64.3%)が強陽性であった。IL- 11R 抗体に対しては 31 例(27.0%)が陽性、56 例(48.7%)が強陽性であった。IL- 11R は特に癌浸潤部において強く発現して

おり、また、IL-11R の発現と組織型 ($p = 0.033503$), 浸潤度($p = 0.006395$), リンパ管侵襲($p = 0.003865$)及び Duke s 分類($p = 0.015648$)とに相関が認められた。Western blot 法にて、ヒト大腸癌細胞株及びヒト大腸癌新鮮標本いずれにおいても IL- 11 及び IL- 11R の発現が確認された。性別、年齢、原発部位と IL-11 及び IL-11R 発現に相関は得られなかった。腺腫 11 例中、6 例(54.6%)に IL-11 発現がみられ、4 例(36.4%)に IL-11R 発現が認められた。免疫組織化学染色において、腺腫に対して腺癌での IL- 11 及び IL- 11R 発現率が高く、統計学的にも有意差 ($p < 0.001$) が得られた。Western blot 法においても、ヒト大腸新鮮標本において、正常粘膜の IL- 11 及び IL- 11R 発現量は癌組織と比べ、弱い発現であった。

考察

ヒト大腸癌組織において IL-11 及び IL-11R の発現が確認された。また、IL- 11R の発現は腫瘍組織型、浸潤度やリンパ管侵襲との相関が認められ、大腸癌の細胞分化や浸潤との関係が示唆された。これらのことは IL- 11R 発現がヒト大腸腺癌での浸潤や転移における重要な因子の一つと考えられる。IL- 11 は gp130 を介して JAK/STAT シグナリングを活性化することが解っている。近年、STAT3 が腫瘍の浸潤、転移に関係しているとの報告や、IL-6 や LIF など gp130 を介するその他のサイトカインが、いくつかの腫瘍において浸潤に関係しているとの報告がある。以上のことから、IL-11 が gp130/STAT シグナリングを介して、腫瘍の増殖・浸潤活性化に関与していることが考えられた。IL-11 は化学療法を受ける癌患者の末梢血血小板増加を目的とした補助療法に使用されることもあるが、腫瘍の残存が疑われる場合は増殖促進に作用する可能性もあるため、その使用については慎重を要すると考えられる。しかし、IL-11 及び IL-11R の作用に関しては依然、不明な点が多く、さらなる研究が必要である。