

学位授与番号：乙 3210 号

氏 名：坂本 太郎

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 14 日

学位論文名：

Inhibitory Effect of Anti-rheumatic Drug Iguratimod for Hepatocellular Carcinogenesis by Inhibition of Serum Interleukin-8 Production.

（インターロイキン 8 抑制を介した、肝細胞癌に対する抗リウマチ薬・Iguratimod の効果）

学位論文審査委員長：教授 猿田雅之

学位論文審査委員：教授 坪田昭人 教授 黒坂大太郎

論 文 要 旨

氏 名	坂本 太郎	指導教授名	矢永 勝彦
主論文			
Inhibitory Effect of Anti-rheumatic Drug Iguratimod for Hepatocellular Carcinogenesis by Inhibition of Serum Interleukin-8 Production (インターロイキン8抑制を介した、肝細胞癌に対する抗リウマチ薬・Iguratimodの効果) TARO SAKAMOTO, YUJI ISHII, HIROAKI SHIBA, KENEI FURUKAWA, YUKI FUJIWARA, KOICHIRO HARUKI, RYOTA IWASE, YOSHIHIRO SHIRAI and KATSUHIKO YANAGA ANTICANCER RESEARCH. 2016 ; 36 : 3301-3306			
要旨			
<p>【緒言】肝細胞癌に対する肝切除の安全性は向上しているものの、切除後の再発率は60-70%と高率である。一方、肝細胞癌の進展には血管新生が重要な役割を持つ。本研究の目的は、関節リウマチの抗炎症性治療薬であるIguratimodが、薬理作用であるinterleukin-8 (IL-8) 抑制効果を介して肝細胞癌への抗血管新生作用および抗発癌作用を示すか否かを検証する事である。抗炎症薬による治療法の確立は、肝細胞癌の治療成績向上に貢献できる可能性がある。</p> <p>【方法】 <i>In vitro</i> : IL-8付加にて血管新生を促進させた正常ヒト血管内皮細胞に対して、Iguratimod投与の有無による血管新生の抑制効果を検証した。 <i>In vivo</i> : Fisher系5週齢雄性ラットに10週間 Diethylnitrosamine DENを自由飲水させた後、Iguratimodを5 mg/kg/dayで5日間/週×6週間経口投与した群をIguratimod group (n=4) とし、Iguratimodに代えて溶媒のみを同期間投与した群をcontrol groupとした (n=3)。投与終了後解剖し、全肝摘出および血液を採取して、肝表面の最大腫瘍径、腫瘍個数、血中IL-8濃度の測定を行った。また肝組織をCD31抗体で免疫染色し、血管新生の程度を比較した。</p> <p>【結果】 <i>In vitro</i>では、IL-8で促進された血管新生は、Iguratimod投与により有意に抑制された (p=0.013)。 <i>In vivo</i>では、最大腫瘍径 (control group: 13.0±1.7 mm、Iguratimod group : 7.3±3.1 mm、p=0.036)、肝表面における腫瘍数 (32.0±6.6個、15.3±4.6個、p=0.011)、血中IL-8濃度 (275.0±42.4 ng/ml、125.3±85.1 ng/ml、p=0.036) の比較において、Iguratimod groupは有意に低値であった。肝組織免疫染色でのCD31陽性領域の割合は、control group (13.7±2.3 %) に比べ、Iguratimod group (8.9±1.6 %) において有意に減少していた (p<0.01)。</p> <p>【結論】 Iguratimodは、IL-8抑制効果を介して、肝細胞癌に対する制癌効果を示すと示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨

坂本太郎氏の学位審査論文は、日本語で「インターロイキン8抑制を介した、肝細胞癌に対する抗リウマチ薬 **Iguratimod** の効果」と題し、外科学講座肝胆膵外科の矢永勝彦（やなが かつひこ）教授、石井雄二（いしい ゆうじ）講師、柴浩明（しば ひろあき）講師のご指導による研究で、**Anticancer Research** に2016年7月に掲載されたものに基きます。2016年の同誌の **impact factor** は、1.937です。

本学位審査に際し、平成30年1月18日に、坪田昭人（つばた あきひと）教授、黒坂大太郎（くろさか だいたろう）教授のご臨席のもと、公開学位論文審査会を開催致しました。

まず坂本太郎氏によるプレゼンテーションが行われ、その後、口頭試問が行われました。席上、1) ラットに肝臓癌を発現させるために **Diethylnitrosamine (DEN)** を用いているが、この発がんメカニズムや出現した癌は肝細胞癌と同じといえるのか？ 2) **Iguratimod** の濃度を **5mg/kg** に設定した理由は？ 3) 他のがん種に関して同様の研究が行われているのか？ 4) **Iguratimod** を添付しただけではコントロールと差がないのは何故か？ 5) **Iguratimod** の腫瘍抑制効果は濃度依存性であるのか？ 6) 血管新生には **IL-8** 以外のサイトカインも関与するが検討したのか？などの多数の質問や指摘がありました。坂本氏は何れに対しても、自身の実験データや文献による検討結果を交えながら的確に回答しました。

本論文は、肝細胞癌モデルの腫瘍進展に **IL-8** による血管新生が関与し、同作用は **Iguratimod** により制御されることを示し、実臨床につながる重要な結果であることを示すものとなりました。この点を高く評価し、慎重な審議の結果、学位請求論文として十分価値のあるものだと認めました。