

6

インターロイキン6はカヘキシアの病態維持作用だけでなく、カヘキシア誘導能を付与する因子として作用する

○鈴木 昇、齋藤 浩充（三重大・生命科学研究支援セ・動物機能ゲノミクス）

がん性悪液質（以下、カヘキシア）は、食欲減退と筋肉や脂肪組織の激減（るいそう）を特徴とする病態である。患者の生活の質（QOL）を低下させ、様々な抗がん療法を困難とする結果、がん死の20%の死因となっている。がん研究において、カヘキシアの基礎研究は、がん細胞の増殖異常や浸潤・転移の研究と比較し、発展途上である。どのような分子機序でがん細胞が宿主にカヘキシアを発症させる性質を獲得するのかについてはほとんど不明である。われわれの樹立した遺伝子改変型自家がんモデル動物は、p53 遺伝子機能欠損と活性型 ras 遺伝子のシナジーによって、100%の率で横紋筋肉腫を担い、すべての個体がカヘキシアの病態を経過し終末を迎える。われわれは、この肉腫から、腫瘍塊を形成し宿主にカヘキシアを発症させる細胞株（RMS3）と腫瘍塊は形成するが宿主にカヘキシアを発症させない細胞株（RMS6）を樹立した。今回、RMS3 由来腫瘍に発現亢進が認められるインターロイキン6（IL-6）について、われわれのモデルにおけるカヘキシアの病態の誘導と維持の観点からその作用を調べた。

「方法、結果、考察」

カヘキシアの病態の誘導・維持と IL-6 発現亢進の因果関係を調べるため、カヘキシア誘導能を持たない2種類の細胞株、RMS6 細胞株と悪性メラノーマ由来 B16F10 に遺伝子を導入して、IL-6 を構成的に発現させた細胞株 RMS6-IL6 と B16F10-IL6 を樹立した。各 100 万個を移植された動物は、RMS3 を移植された動物と同様に、約 14 日でいずれも重篤なカヘキシアを発症した。この時、血清 IL-6 濃度は、それぞれ約 800pg/ml、約 8400pg/ml と正常血清と比べ有意に高値を示した。カヘキシア発症後、抗 IL-6 受容体抗体の投与によって、B16F10-IL6 由来腫瘍によるカヘキシア症状は抑制されたが、より血清 IL-6 濃度が低値であるにもかかわらず RMS6-IL6 由来腫瘍によるカヘキシアは抑制されなかった。しかしながら、RMS6-IL6 由来腫瘍を担う動物では、抗 IL-6 受容体抗体を腫瘍形成の初期から投与することによって、発症プロセスが遅延し、抗 IL-6 受容体抗体投与の有意な治療効果を認めた。以上の結果、これまで示された IL-6 のがんカヘキシア病態を維持する作用のほか、新たに、IL-6 ががん細胞にカヘキシア誘導能を付与する作用もあることが示唆された。