

## 学 位 論 文 要 旨

## 研究題目

Baseline interleukin-6 is a prognostic factor for patients with metastatic breast cancer treated with eribulin

(転移性乳癌に対するエリブリン治療における IL-6 の予後予測因子としての意義について)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

乳腺内分泌外科学 (指導教授 三好 康雄 )

氏 名 文 亜也子

【背景】転移性乳癌 (MBC) の治療において化学療法は主要な治療の一つであり、微小管阻害剤であるエリブリンは全生存期間 (OS) を改善し、広く臨床で使用されている。第Ⅲ相 EMBRACE 試験の解析結果からエリブリン初回投与前 (ベースライン) の絶対リンパ球数とリンパ球好中球比が OS と有意に相関することが示され、腫瘍の微小環境がエリブリンの効果に影響している可能性が考えられた。そこで末梢血において免疫応答や腫瘍の微小環境に寄与するサイトカインを測定し、OS との相関を解析することによって、エリブリン治療における OS 延長のバイオマーカーについて検討した。

【目的】本研究の目的は、エリブリンで治療された患者における免疫関連サイトカインおよび炎症性サイトカインとエリブリンの治療効果との関連を明らかにすることである。さらに、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) と細胞傷害性 T 細胞および制御性 T 細胞に着目し、これらの細胞が免疫微小環境にどのような影響を与えるかを明らかにすることである。

【対象・方法】当院にて 2014 年 12 月から 2023 年 3 月までにエリブリンで治療された MBC 患者 68 人を対象とし、ベースライン時の血液検体を用いてインターロイキン (IL) -6 を含むサイトカインと無増悪生存期間 (PFS) および OS との関連を解析した。また、血中の CD4+ および CD8+ リンパ球、MDSC、および制御性 T 細胞の割合をフローサイトメトリーによって測定した。

【結果】エリブリン治療開始前のベースラインで IL-6 が高い患者は、IL-6 が低い患者と比較して、PFS、OS 共に短かった (それぞれ  $p=0.0017$  および  $p=0.0012$ )。単変量解析および多変量解析より、ベースライン IL-6 が OS の独立した予後因子であることが明らかとなった ( $p=0.0058$ )。さらに IL-6 が高い患者は、低い患者と比較して、CD8+ リンパ球が有意に低く、MDSC が有意に高かった。

【結語】ベースライン IL-6 は、エリブリンで治療された MBC 患者における重要な予後因子であることが明らかとなった。我々の結果は、高い IL-6 は、CD8+ 細胞などの抗腫瘍免疫を抑制する MDSC のレベルが高いことと関連していることを示し、ベースラインにおける IL-6 が低いことがエリブリンの有効性にとって好ましい免疫微小環境に重要である可能性が考えられた。