

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Targeting interleukin-6 as a novel strategy to overcome eribulin resistance in breast cancer

(乳癌におけるエリブリン耐性克服の新規戦略としてのインターロイキン-6 標的化)

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 下田 雅史)

氏 名 服部 彬

乳癌は女性に最も多い悪性腫瘍であり、進行再発例における予後改善は臨床上の重要な課題である。微小管障害薬エリブリンは、進行再発乳癌患者に対する生存期間延長効果を有するが、耐性獲得により治療効果が減弱する症例が存在する。我々はこれまでに、エリブリン治療中の乳癌患者において血清インターロイキン 6 (IL-6) 高値が予後不良因子であることを報告したが、その分子機序は未解明であった。本研究では、IL-6 の関与を明らかにし、IL-6 受容体障害による耐性克服の可能性を検討した。

MCF-7 および MDA-MB-231 乳癌細胞株に長期的エリブリン曝露を行い、耐性株 (MCF-7E、MDA-MB-231E) を樹立した。薬剤感受性試験ではエリブリンに対する IC<sub>50</sub> が親株の 500 ～1000 倍以上となり顕著な耐性を確認した。RNA-seq 解析では両耐性株において IL-6-JAK-STAT 経路の活性化を認めたが、比較対象としたドキソルビシン耐性株では同様の变化はみられなかった。さらに、エリブリン曝露下で TNF- $\alpha$  刺激を加えると IL-6 分泌は一層増強された。

細胞株の機能的解析では、IL-6 受容体障害薬トシリズマブ (TCZ) 単独では効果を示さなかったが、エリブリンとの併用では MDA-MB-231 細胞において有意な増殖抑制効果を認めた。MCF-7 細胞では両薬剤の併用効果は限定的で、細胞株間で IL-6 依存性に差があることが示唆された。さらに、エリブリン耐性患者由来の PDX モデルを用いた実験では、エリブリン+TCZ 併用群はエリブリン単独群に比べ腫瘍増殖を有意に抑制し、生存期間延長も延長した。有害事象は認められず、安全性も確認された。

以上の結果から、IL-6 はエリブリン耐性における重要な分子基盤であることが明らかとなり、IL-6 受容体障害との併用療法が耐性乳癌に対する新たな治療戦略となり得ることが示唆された。本研究は、基礎的知見と臨床的応用を橋渡しする成果であり、乳癌治療の新規展開に資する意義を有する。