

【目的】 Interleukin (IL) -36 Family は IL-36 Receptor (IL-36R) を介して幅広い免疫・非免疫細胞を活性化し、炎症や発癌を制御することが知られている。IL-36 には、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ の 3 つのサブフォームがある。また、2001 年に新たに発見された IL-38 も IL-36 Family に属する。我々は、動物実験を用いて IL-38 が腫瘍への CD8 陽性リンパ球浸潤を抑制することで、腫瘍の形成を促進することを報告した。一方で、IL-36 Family は好中球やマクロファージなどの自然免疫系の誘導や活性化に関与することが報告されているが、IL-38 と好中球やマクロファージなどの自然免疫系との関係に関する報告はほとんどない。腫瘍関連好中球 (TANs) や腫瘍随伴マクロファージ (TAMs) は抗腫瘍免疫応答を抑制し、腫瘍形成を促進することが知られており、本研究の目的を IL-38 と TANs や TAMs の関連を明らかにすることで、IL-38 の治療応用への可能性を探究することとした。

【方法】 肺腺癌切除症例 209 例を対象に免疫組織化学染色にて IL-38 発現と TANs、TAMs を評価し、TANs 低浸潤と高浸潤、TAMs 低浸潤と高浸潤の症例で臨床病理学的因子及び IL-38 発現との関連を解析した。また、動物実験では IL-38 強制発現肺癌細胞株を用いてマウス皮下腫瘍モデルを作製し、腫瘍内の TANs、TAMs の変化を評価した。

【結果】 肺腺癌切除症例において、TANs 高浸潤の症例では有意に pT2 以上、p N1 以上、pStage II 以上、胸膜浸潤陽性、Micropapillary/Solid predominant の症例が多く、IL-38 高発現の症例も多かった ($p < 0.0001$)。また、TAMs 高浸潤の症例では有意に高齢者、pT2 以上、pStage II 以上、胸膜浸潤陽性、血管侵襲陽性、Micropapillary/Solid predominant の症例が多く、IL-38 高発現の症例も多かった ($p = 0.0081$)。動物実験においても、IL-38 強制発現によって TANs と TAMs の浸潤が増加していた (TANs : 11.0 個/視野対 6.0 個/視野、 $p = 0.0719$; TAMs : 14.6 個/視野対 9.7 個/視野、 $p = 0.0148$)。IL-38 によって TANs、TAMs の浸潤が誘導され、腫瘍形成に関わっている可能性が示された。

IL-38 発現と TANs 及び TAMs との関係

A. 肺腺癌切除症例におけるIL-38発現とCD66b陽性TANs及びCD163陽性TAMsとの関係

		CD66b ⁺ TANs			CD163 ⁺ TAMs		
		Low (n=103)	High (n=106)	p value	Low (n=105)	High (n=104)	p value
IL-38 expression	Low	60 (58.3%)	32 (30.2%)	<0.0001	56 (53.3%)	36 (34.6%)	0.0081
	High	43 (41.7%)	74 (69.8%)		49 (46.7%)	68 (65.4%)	

B. 動物実験モデルにおけるIL-38過剰発現とLy6g陽性TANs及びF4/80陽性TAMsとの関係

