

氏 名	ほそ ぎ ひさ ひろ 細 木 久 裕
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3186 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Chemokine receptor CXCR3 promotes colon cancer metastasis to lymph nodes (ケモカイン受容体 CXCR3 は大腸癌リンパ節転移を促進する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 千 葉 勉 教 授 長 澤 丘 司

### 論 文 内 容 の 要 旨

ケモカインは、生理的には、その受容体を有する特定の白血球サブセットの遊走に必須であり、炎症、感染、創傷治癒、アレルギーなど様々な反応において重要な役割を果たしている。また、癌細胞は特定のケモカイン受容体を発現し、そのリガンドを発現する臓器特異的転移に関与している事が報告されている。CXCR3 は炎症時に誘導される CXCL9、10、11 の 3 種類のケモカインをそのリガンドとする受容体である。CXCR3 は Th1 T 細胞、単球、NK 細胞などに発現し、炎症時にリンパ節内でのリガンドの発現上昇に伴い、これらの細胞がリンパ節へ遊走するのに必須とされる。CXCR3 を発現するメラノーマ細胞はリンパ節へ高頻度で転移することが報告されている。今回の研究において、大腸癌における CXCR3 の発現がリンパ節転移に関与しているかどうかにつき検討した。

大腸癌細胞株 10 種類を用いて CXCR3 の発現につき検討したところ、10 種類中 5 種類の細胞株に恒常的な CXCR3 の発現を認めた。CXCR3 発現ヒト大腸癌細胞株 Colo205 を用いて、そのリガンド (CXCL10) 投与による反応を *in vitro* にて検討した。CXCL10 投与により癌細胞の遊走能、細胞生存能の亢進、アクチン骨格の変化、MMP-2、MMP-9 の発現誘導、ERK1/2 や Akt/PKB リン酸化によるシグナル伝達を確認した。内在性に CXCR3 の発現を認めないヒト大腸癌細胞株 DLD-1 に CXCR3 cDNA を導入した細胞株を樹立し、ヌードマウス直腸粘膜下への同所性移植モデルを用いて傍大動脈リンパ節転移につき、空ベクター導入細胞との比較を行った。接種 6 週間後、傍大動脈リンパ節転移は対照細胞 14% (3/22) に対し、CXCR3 導入細胞では 59% (13/22) のマウスに認めた (P<0.05)。原発巣の大きさ、肝転移、肺転移は両群間で差を認めなかった。また大腸癌原発巣切除標本 92 例を用いた CXCR3、CXCR4、CCR7 の免疫組織化学染色を施行し、臨床的意義につき検討した。臨床検体における免疫組織化学染色の結果、CXCR3 の発現は 31 例 (34%) に、CXCR4 は 50 例 (54.3%) に認めた。CXCR3 発現は最も有意にリンパ節転移、患者予後の悪化と相関し (P<0.01)、その程度は従来より報告のある CXCR4 の発現とリンパ節転移や患者予後との相関より有意であった。

本研究により、大腸癌細胞の発現する CXCR3 がリンパ節転移に重要な役割を果たしている事が示された。CXCR3 を特異的に阻害する治療薬を併用した新たな大腸癌の治療戦略が今後期待される。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

我が国の大腸癌罹患数および死亡数は著しく増加しており、大腸癌の制圧およびその転移機構の解明は重要な課題である。癌細胞は特定のケモカイン受容体を発現し、そのリガンドを発現する臓器への特異的な転移に関与している事が報告されている。CXCR3 は Th1 細胞、単球などに発現するケモカイン受容体で、炎症時にリンパ節内でのリガンドの発現上昇に伴い、これらの細胞の遊走に必須とされる。本論文において、申請者らは、大腸癌における CXCR3 発現のリンパ節転移への関与につき検討した。

CXCR3 を発現している大腸癌細胞株に対するリガンド投与により、癌細胞の遊走能、生存能の亢進が確認された。内在

性に CXCR3 の発現を認めないヒト大腸癌細胞株に CXCR3 を導入することにより、マウス直腸への同所性移植モデルにおいて傍大動脈リンパ節転移は有意に増加した。また大腸癌臨床検体を用いた免疫組織化学染色の結果、CXCR3 発現は有意にリンパ節転移、患者予後の悪化と相関し、その程度は従来より報告のある CXCR4 発現とリンパ節転移、予後との相関より有意であった。

以上の研究は、大腸癌細胞の発現する CXCR3 がリンパ節転移に重要な役割を果たすことを示し、また、大腸癌の転移、予後を規定する分子機序の一端を解明したものであり、大腸癌に対する新たな分子標的治療への手がかりとなりうるものである。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 20 年 1 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。