

氏名	しみず けんじ 清水 謙 司
学位(専攻分野)	博士 (医学)
学位記番号	医博第2780号
学位授与の日付	平成16年7月23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	Suppression of VEGFR-3 signaling inhibits lymph node metastasis in gastric cancer (VEGFR-3 シグナル阻害は胃癌リンパ節転移を抑制する)
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 福島 雅典 教授 武藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】胃癌は日本における癌死のうちの主要な原因である。局所のリンパ節転移の広がり程度は腫瘍悪性度の重要な指標であるとともに、局所リンパ節の外科的切除に対する根拠となっている。リンパ管は、腫瘍細胞が局所のリンパ節に入り込む最初の入り口であると考えられている。近年、リンパ管マーカー LYVE-1 および prox-1 が確立され癌の組織におけるリンパ管発現についての正確な観察が可能となった。リンパ管増殖因子 VEGF-C と VEGF-D (VEGF family に属する) は、リンパ管 (リンパ管新生) の発生の主要な調節因子であることが確認されている。この VEGF-C と VEGF-D の受容体 (VEGFR-3) は、成人組織におけるリンパ管内皮細胞に発現することが確認されている。近年の研究において、VEGF-C あるいは VEGF-D の過剰発現腫瘍細胞によって腫瘍リンパ管新生が誘導されマウス腫瘍移植モデルにおけるリンパ行性転移を促進することが明らかとなった。また、これらの過程は VEGFR-3-シグナリング経路の阻害で抑制されることが報告されている。一方、ヒトの癌においては、リンパ節転移と VEGF-C 発現の有意な相関関係は様々な報告されているものの、リンパ管密度とリンパ節転移の間の有意な相関は、胃癌において明らかとなっていない。

胃癌リンパ節転移に対する腫瘍内リンパ管密度の関与を調べるためにヒト胃癌組織および胃癌同所性マウス動物モデルを用いて腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移との関係を検討した。

【方法】 1. ヒト胃癌組織30例を用いて腫瘍内におけるリンパ管の発現を調べるためにリンパ管マーカー LYVE-1 および Prox-1 を用いて免疫組織化学染色を施行した。さらに、ヒト胃癌組織内の腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移発生との関係を調べた。

2. 腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移との関係をマウスモデルにて調べるために、ヒト胃癌細胞株 AZL5G をマウス胃壁に注入し胃癌同所性マウスモデルを作成した。このモデルにマウス VEGFR-3 に対する中和抗体 AFL4 を腫瘍移植直後から投与し、リンパ節転移阻害効果および腫瘍内リンパ管密度の抑制効果を調べた。

【結果】 1) ヒト胃癌組織における腫瘍内リンパ管密度はリンパ節転移陰性例で 14.2 ± 4.0 /視野であったのに対し、リンパ節転移陽性例では 32.7 ± 5.7 /視野と有意に高値であった。さらに、腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移陽性例において有意な相関を認めた。

2) 同所性胃癌リンパ節転移モデルで、腫瘍移植直後から抗 VEGFR-3 抗体を投与すると、コントロール群のリンパ節転移陽性例が16例中12例 (75%) であったのに対して抗体投与群はリンパ節転移陽性例が16例中3例 (19%) とリンパ節転移が有意に抑制された。さらに腫瘍内リンパ管密度はコントロール群が 10.5 ± 1.5 /視野であったのに対して抗体投与群は 32.8 ± 3.6 /視野と有意に減少していた。

【結語】胃癌リンパ節転移の機序において VEGFR-3 シグナルを介した腫瘍内リンパ管数の増加がリンパ節転移の発生に関与している可能性が示された。

この結果は、腫瘍内リンパ管密度の上昇が胃癌リンパ節転移において強く関与していること、およびそこに VEGFR-

3 シグナルが関与していることをはじめて示した。このことは胃がんリンパ節転移の機序解明に貢献している点において、消化器外科学の発展に寄与すると思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、胃がんのリンパ節転移に対する腫瘍内リンパ管密度の関与を調べるためにヒト胃がん組織および胃がん同所性マウス動物モデルを用いて腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移との関係を検討したものである。

本研究でははじめにヒト胃がん組織を用いて腫瘍内におけるリンパ管の発現を調べるためにリンパ管マーカー LYVE-1 および Prox-1 による免疫組織化学染色を施行した。ヒト胃がん組織内のリンパ管密度とリンパ節転移の関係を調べたところ、リンパ管密度とリンパ節転移陽性例との間に正の有意な関係を見とめた。

次に腫瘍内リンパ管密度とリンパ節転移との関係をアウスモデルにて調べるために、胃がん同所性マウスモデルを作成した。このモデルに VEGFR-3 に対する中和抗体を皮下注入し、リンパ節転移阻害効果および腫瘍内リンパ管密度の抑制効果を調べた。コントロール群と比較し抗体投与群は有意にリンパ節転移の発生を抑制していた。さらに腫瘍内リンパ管密度はコントロール群と比較し抗体投与群は有意に減少していた。

この結果は、腫瘍内リンパ管密度の上昇が胃がんリンパ節転移において強く関与していること、およびそこに VEGFR-3 シグナルが関与していることをはじめて示した。このことは胃がんリンパ節転移の機序解明に貢献している点において、消化器外科学の発展に寄与すると思われる。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16年6月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格したものと認められたものである。