

氏名	徳本 真央		
学位の種類	博士 ( 医学 )		
学位記番号	第 6204 号		
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学位論文名	Identification of Tumor-reactive Lymphatic Endothelial Cells Capable of Inducing Progression of Gastric Cancer (胃癌進展に関する腫瘍特異的リンパ管内皮細胞の同定)		
論文審査委員	主 査	平川 弘聖 教授	副 査 鱒淵 英機 教授
	副 査	角 俊幸 教授	

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 癌微小環境における間質細胞は、腫瘍と相互に作用し、正常組織におけるものと異なる生物学的性質を獲得することが知られている。

リンパ節転移は胃癌の重要な予後因子であるが、リンパ節内の間質細胞についての報告は少ない。この研究は、胃癌所属リンパ節内のリンパ管内皮細胞 (LEC) を分離・培養し、癌との相互作用によるその性質の変化を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】 胃癌手術症例から摘出したリンパ節より抗 CD31 マイクロビーズと抗ポドプラニン抗体を用いて LEC を分離培養し、増殖能や遊走能を検討した。LEC 培養上清内の増殖因子を ELISA にて、炎症性サイトカインや接着分子などの遺伝子発現を定量的 PCR にて解析した。さらに、胃癌細胞株 (OCUM12) と LEC を共培養し、LEC に及ぼす影響について検討した。

【結果】 非転移リンパ節と転移リンパ節より LEC を分離し、それぞれ NLEC、TLEC とした。TLEC は紡錘形であり、通常の内皮細胞と形態が異なっていた。また、TLEC は NLEC と比較し高い増殖能・遊走能を有しており、IL-1 $\cdot$ 、IL-6 といった炎症性サイトカインや CXCL1、CXCL2、CXCL6、IL-8 などの好中球遊走性因子、MMP2、COLA1 などの遺伝子発現が顕著に増加していた。TLEC の培養上清では血管・リンパ管新生因子である VEGF-A、VEGF-C の上昇がみられた。さらに、OCUM12 と共培養した NLEC は増殖能が増加し、遺伝子発現も TLEC 同様の形質をもつように変化した。

【結論】 胃癌所属リンパ節内には癌の影響により正常の LEC とは異なる性質をもつ腫瘍関連 LEC (TLEC) が存在する。TLEC は所属リンパ節内で炎症性微小環境の形成や ECM リモデリングにより腫瘍進展に関与することが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌微小環境内の間質細胞の性質は腫瘍細胞との相互作用により変化し、腫瘍進展に関与することが報告されている。胃癌において、リンパ節転移は最も重要な予後因子の一つであるが、リンパ節内微小環境における間質細胞の性質についての報告は少ない。本研究は、リンパ節内の間質細胞の一種であるリンパ管内皮細胞 (LEC) を分離・培養し、その性質および腫瘍進展との関連を明らかにすることを目的としている。

方法は胃癌手術症例の転移リンパ節および正常リンパ節からそれぞれ LEC を分離し、その増殖能や遊走能、サイトカインなどの遺伝子発現を比較検討している。さらに、LEC をヒト胃癌細胞株 OCUM-12 と共培養することでその性質変化を検討している。その結果、正常リンパ節より分離した LEC (NLEC) の形態は敷石状であるのに対し、転移リンパ節から分離した LEC (TLEC) は紡錘状であった。また、TLEC は NLEC よりも高い増殖能と遊走能を有していた。TLEC では炎症性サイトカインやケモカイン、マトリックスメタロプロテアーゼなどの遺伝子発現が NLEC と比較して著明に増加しており、LEC マーカーの低下を認めた。OCUM-12 との共培養により、NLEC は TLEC と同様の遺伝子発現の増加を認め、LEC

マーカーも減弱した。一方、OCUM-12 は TLEC と培養することにより上皮間葉移行関連遺伝子の発現が増加した。

以上の結果より、胃癌微小環境内には正常と異なる性質をもった腫瘍関連リンパ管内皮細胞が存在し、癌細胞の増殖・浸潤に有利な環境を形成することで胃癌の進展に関与している可能性が示唆された。

本研究は、癌微小環境においてリンパ管内皮細胞が重要な役割を果たしているとし唆するものであり、胃癌の増殖浸潤機序の解明に寄与すると考えられる。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。