



Title	外科的リンパ系再構築法を目指したリンパドレナージパターンおよびリンパ節局所免疫能に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	前田, 拓
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13029号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/70316">http://hdl.handle.net/2115/70316</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2408
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Taku_Maeda_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 前田 拓

審査担当者 主査 准教授 鬼丸力也  
副査 教授 田中伸哉  
副査 教授 清野研一郎  
副査 教授 山下啓子

### 学位論文題名

外科的リンパ系再構築法を目指したリンパドレナージパターン  
およびリンパ節局所免疫能に関する研究

(Studies on the lymph drainage patterns and local immune-mediated effect  
of a lymph node for the surgical lymphatic regeneration)

申請者は以下の内容について発表した。リンパ節郭清術に伴う有害事象を軽減させるために、外科的リンパ系再構築法の樹立を目的として、まず頭頸部領域の後頭部・頭頂部の人のリンパドレナージパターンについて論じた。続いて、外科的リンパ系再構築法によるリンパドレナージパターンの回復についてマウスモデルを用いて論じた。さらに外科的リンパ系再構築法によるリンパ節局所免疫能の回復について論じた。発表後、以下の質疑応答があった。

まず副査の清野教授から、第一に本研究でのリンパ節移植はリンパ節自体の組織が置換したことを意味するのか、第二に肺転移・リンパ節転移の増悪抑制効果として物理的な流れが主に関与しているのか、第三にリンパ系再構築法として外科的な方法以外の可能性についてはどうかとの質問があった。申請者は次のように回答した。今回行ったリンパ節移植は置換というよりはリンパの系として組織をもとに戻すという概念であり、リンパ節の stromal cell が残存し、immune cell が置き換わったという観点ではないと考えている。転移抑制効果として、物理的な流れが非常に重要であり、その効果は大きいと考えている。一方で、移植リンパ節自体が免疫細胞増加の足場としても機能したことの意味もあると考えている。外科的再構築法自体が生体に侵襲を加える行為でもある。そのためより侵襲の少ない、例えば iPS 細胞などを用いてリンパ系の再構築を行うことができるのであればよりそちらの方が望ましい可能性は十分にある。

副査の田中教授から、第一に第一章の研究で郭清群とセンチネルリンパ節生検群があるが、病理学的に全て確認したのかどうか、第二にリンパ節を切除しているが、実際の branching や anastomosis はどうだったのか、実際にリンパ管は切除しているのか、第三にメラノーマがリンパ節に転移し到達する際にどのように転移するのか確認したかどうか、第四に実際のリンパ節移植の際には採取部位はどこが良いのか現時点での考えはあるかについての質問があった。申請者は以下のように回答した。頭頂部・後頭部原発皮膚癌の症例は限られるため郭清群とセンチネルリンパ節生検群をリンパドレナージパターンの解析という観点からまとめた。実際に病理組織での確認を行った。リンパ節を切除する際は被膜にそって切除する方法、脂肪をつけて切除する方法など複数のモデルを作成したが、最終的には re-anastomosis、reconnection 促進の観点から被膜に沿ってリンパ節を切除する方法をとった。その際にはリンパ管は切除した。メラノーマがリンパ節転移する状態評価としてル

シフェラーゼやKi67を用いて免疫組織化学染色を行なったが上手く評価できず、今回提示したRFPメラノーマ細胞株を用いて評価し、marginal zoneの領域で腫瘍が局在していることを確認した。リンパ組織採取部位としては側胸部が良いと考える。犠牲が少なく、複数のリンパ節を含むリンパ組織が採取でき、さらに血管吻合を行うことも可能である。

副査の山下教授から、第一に頭頸部でのセンチネルリンパ節の同定率について、第二に臨床ではリンパ節郭清は原発を切除した状態で行うので再構築した時点では腫瘍は原発には存在しない。しかし本モデルではリンパ系再構築した後にメラノーマを移植しており、臨床とは異なる、むしろ局所ではなく全身の免疫に着目して論じた方が良いのではないかとの質問があった。申請者は以下のように回答した。頭頸部領域でも同定率は高く、ほぼ100%センチネルリンパ節は同定されている。今回のモデルは完全に臨床に即したものではない。しかし実際には、例えばメラノーマでは原発切除後に原発周囲に局所再発するケースや原発とセンチネルリンパ節の間の領域に腫瘍が出現して来ることがある。また現在、全身の免疫という観点から脾臓の解析や血中の腫瘍特異的抗原に着目し追加の実験を行なっている。

最後に主査の鬼丸准教授から、第一に後頭リンパ節は浅い領域にも深い領域にも存在していると思われるが、今回はどちらのリンパ節であったのか、第二に本研究を今後形成外科で継続して行く際にどのように発展させるのかとの質問があった。申請者は以下のように回答した。今回同定した後頭リンパ節はいずれもが深い位置に局在しており、そのために郭清もまたしっかりと行う必要があった。今回のモデルはリンパ節を切除して元の位置に戻すという単純なモデルであった。今後は、血管吻合を付加したリンパ節移植へ発展させる、別の場所からリンパ節を採取するなど、人を対象としたリンパ節移植に近づけるようにしたい。

この論文は、リンパ節移植によるリンパ系再構築法および局所免疫能回復のための基礎研究としてこれまで国内外の学会で高く評価され、外科的リンパ系再構築法の開発に有用な新知見を付与するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。