



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	大網を用いたマウス外科的リンパ系再構築に関する研究
Author(s)	北條, 正洋
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17032号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17032
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100085
Type	doctoral thesis
File Information	H0J0_Masahiro_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 北條 正洋

	主査	教授	安齊 俊久
審査担当者	副査	准教授	武田 充人
	副査	教授	上田 佳代

学 位 論 文 題 名

大網を用いたマウス外科的リンパ系再構築に関する研究
Studies on lymphatic regeneration in mice by means of omentum)

悪性腫瘍に対して行われるリンパ節郭清術では、リンパ循環系の破綻によって高率にリンパ浮腫を生じ、慢性化すると治療に難渋するとともに免疫系が破綻し、In-transit 転移を来す可能性が指摘されている。近年、慢性リンパ浮腫に対する治療法として、遊離リンパ組織移植術が注目され、その中でも十分な組織量を有し、自由度の高い大網は局所のリンパ系再構築により適した組織であると考えられている。本研究では、マウスを用いてリンパ節切除後の大網移植動物実験モデルを作成し、その効果を検証するとともに、大網組織そのもののリンパ系再構築に及ぼす作用について、培養上清を用いて分子生物学的に評価することを目的とした。

マウス膝窩リンパ節切除モデルにおいて、組織移植を行わないコントロール群に比較し、遊離大網移植術を行った場合、再疎通率は有意に改善したが、有茎大網移植術として組織弁の血流を保持した状態で移植した場合には、さらに再疎通率が上昇した。活性化大網を用いた in vitro の実験系では、大網が VEGF-C や VEGF-D などの血管内皮細胞増殖因子に加え、NRP2, Ang2, HIF-1 α , Foxc2, Prox1 などリンパ管・血管の新生に関わる多くの因子を放出することが明らかになった。また、活性化大網の培養上清を採取し、後肢リンパ浮腫モデルへ投与すると、リンパ浮腫が早期に改善することが明らかになり、今後、リンパ浮腫に対する有効な治療法となり得ることが示唆された。

審査にあたり、まず副査の武田准教授から、大網組織における mRNA の発現について、標的を一部のサイトカインや成長因子に絞っている理由について質問があった。申請者は、過去に行われたリンパ節移植を用いた同教室の先行研究の結果に基づいて標的を定めたと回答した。これに対して、武田准教授からは、本来は RNAseq などを用いた網羅的な解析も必要ではないかとの助言があった。さらに大網移植を臨床応用する場合に想定している疾患は何か、卵巣癌などの場合には大網も手術時に切除するので、臨床応用は難しいのではないかと質問があった。申請者は、確かに内臓腫瘍に対しての臨床応用は困難であるが、メラノーマなどの皮膚悪性腫瘍を対象として考えており、その場合には大網組織の使用が可能であると回答した。

次に副査の上田教授から、大網移植の短期的効果は検討されているが、長期的効果は検討されているかという質問があった。申請者は、慢性リンパ節郭清モデルでは、大網移植

を行わなくても、リンパ浮腫が自然回復するため、大網移植術の効果を検討することが難しく、長期的な効果については今後の検討課題であるとの回答があった。また、各種サイトカイン、成長因子の発現はピークの時期も個々に異なるが、これらの中で何が一番重要と考えているのか質問があった。申請者は、VEGF-C が最も重要と考えていると回答した。その回答を受けて、VEGF-C の投与ではなく活性化大網培養上清を用いることの意義について質問があった。申請者は血管新生以外にも免疫機能の改善なども重要であり、様々な因子が含まれている活性化大網培養上清が有効な可能性が高いと回答した。

次いで主査の安斉教授から、活性化大網を移植するのではなく、活性化大網培養上清を用いた理由について質問があった。申請者は、活性化させた大網そのものを移植した場合、血管拡張に伴う出血などが生じやすく死亡率が上昇するために上清を用いたと回答した。また、活性化大網における mRNA の発現について、大網の中のどの細胞からの発現と考えているのか質問があった。申請者は主に大網組織の主体をなす脂肪細胞からの発現と考えていると回答した。これに対し、サイトカインなどについては、脂肪細胞以外にもマクロファージなど様々な細胞で発現していると考えられ、in-situ ハイブリダイゼーションなどによる検討も考慮されるとの助言があった。

この論文は、マウス後肢リンパ浮腫モデルに対して、大網組織移植あるいは活性化大網培養上清を投与することで、リンパ浮腫を改善することを明らかにしたものであり、今後、術後のリンパ浮腫に対する新たな治療法の可能性を示唆した有意義な研究と考えられる。

審査委員一同は、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。