



Title	マウスリンパ節移植モデルにおける浮腫予防効果ならびに悪性黒色腫転移制御に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	塩谷, 隆太
Description	配架番号 : 2210
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12106号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61634
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryuta_Shioya_review.pdf, 審査の要旨



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 塩谷 隆太

審査担当者	主査	教授	清水	宏
	副査	教授	丸藤	哲
	副査	教授	松居	喜郎
	副査	教授	筒井	裕之

学 位 論 文 題 名

マウスリンパ節移植モデルにおける浮腫予防効果ならびに悪性黒色腫転移制御に関する研究

(Studies for prevention of lymphedematous change and suppression of melanoma metastasis in lymphnode transplantation mouse model))

申請者は以下の内容について発表した。

まず第一に、悪性腫瘍に対する治療の一環として所属リンパ節郭清術を施行後にリンパ節を移植することで、合併症であるリンパ浮腫の予防が可能か、動物モデルを用いて検討した。第二に、リンパ節移植術が悪性腫瘍の局所・遠隔転移の様式に与える影響に関する研究も行った。

第一の結果、マウス後肢リンパ浮腫モデルにおいて郭清術後のリンパ節移植術を行うことで、対照群と比較し有意に浮腫の程度が軽度となる容積測定の結果を示した。またリンパ節移植術を施行したモデルにおいて蛍光リンパ管造影を行い、移植リンパ節への集積という生着を示唆する所見を示した。そしてリンパ節移植術を施行したモデルにおいて蛍光リンパ管造影を行い、腹側皮下にリンパ側副路の発達というリンパ流の改善する機序を示唆する所見を得た。

第二の悪性腫瘍の転移様式に与える影響の研究では、腫瘍を移植するマウスモデルの作製に成功した。リンパ節移植術を施行することによって、リンパ節移植術を施行しない郭清群と比較して原発巣の腫瘍体積は減少し、肺転移は増加する傾向がみられたが、各個体の腫瘍量にばらつきが大きく有意差は得られなかった。

臨床において、所属リンパ節郭清術を施行後にリンパ節を移植することにより、リンパ浮腫などの合併症の予防のみならず、局所・遠隔転移に影響を与える可能性、今後の研究方針、解決を要する問題点などについて論じた。

発表後、以下の質疑応答があった。

副査の丸藤教授から、第一にリンパ浮腫研究において対照群の浮腫維持が 56 日までではモデルとして成立していない可能性、第二に腫瘍移植研究においてリンパ節移植群で肺転移が増える傾向が見られる原因について質問があった。

申請者は次のように回答した。リンパ浮腫の動物モデルの作製は現在も確立された方法がない。本研究で作製したリンパ浮腫モデルは、本来であればより早期に改善してしまうマウス後肢の浮腫を一定期間まで維持せしめた新しいモデルとして意義があり、すでに英

文学術誌に報告している。肺転移が増加する傾向が見られたことに関してはリンパ流の早期再開が関与していると思われるが、移植する腫瘍細胞数や遠隔転移を評価する時期によって結果が変わってくるものと考え、今後様々な条件下での比較検討を行っていく予定である。

副査の松居教授から、第一に臨床で問題になっているのは難治性のリンパ浮腫であるが、その状況とは異なり自然軽快するモデルを用いた本研究から得られた結果の意義、第二に本研究で有茎皮弁モデルは手技の問題もあり比較対象とされていないが、この結果から臨床における有茎皮弁移行術の有用性は否定されるかどうか、について質問があった。

申請者は次のように回答した。本研究ではリンパ節移植術の「治療」効果ではなく「予防」効果を示したものと考えており、臨床においても慢性化する事前の段階で浮腫を抑制できる可能性を示唆する結果であると考えている。また有茎皮弁移行術は手技の問題などから本研究の動物モデルにおいて比較対象として採用しなかっただけであり、臨床における効果を否定するものではない。

副査の筒井教授から、第一にリンパ浮腫の研究において、対照群の浮腫改善と蛍光リンパ管造影の所見が乖離している事、第二に対照群における浮腫改善の機序、第三に臨床で具体的に行われているリンパ節移植術の手技、に関して質問があった。

申請者は次のように回答した。臨床においてもリンパシンチグラフィーによるリンパうっ滞の所見と肉眼的な浮腫の改善が乖離することが報告されており、その原因は未だ解明されていない。対照群での浮腫改善は蛍光リンパ管造影では同定できない微細なリンパ網の発達によるものと考えているが、それを裏付ける所見はまだ得られていない。しかし浮腫を来した皮膚組織に対して免疫組織学的染色を行った結果見られた、リンパ管新生の所見はそれを示唆するものと考えている。臨床においてのリンパ節移植術は主に、再建時に使用する鼠径皮弁や腹直筋皮弁に、鼠径部のリンパ節を含めた遊離皮弁移植術として行われている。

主査の清水教授から、第一に現時点ではリンパ節移植術を行うべきと考えているのか、第二に臨床でも予後に対する影響が未だに議論されている所属リンパ節郭清術に関する研究として、先に腫瘍細胞を移植し一定期間後に原発巣の拡大切除・所属リンパ節郭清術を施行するモデル作製の意義、第三にリンパ浮腫をきたした皮膚におけるリンパ管のみならず血管の増生、に関して質問があった。

申請者は次のように回答した。まだリンパ節移植術が腫瘍の転移・局所制御に与える影響に関しての有意な結果はでておらず、現時点では結論はでていない。本研究はマウスにおける悪性黒色腫の肺転移に関する研究を参考としたため、より確実に肺転移が生じるためのプロトコールとなっているが、今後は腫瘍細胞数・腫瘍移植のタイミングなど種々の条件の違いによる影響を検討していく予定である。浮腫をきたした組織においては様々なサイトカインが誘導されており、リンパ管だけではなく血管も多く新生するとされているが、早期にはかなり脆弱なものであると報告されている。

この内容は、これまでに発表した国内の学会で高く評価され、リンパ浮腫や悪性腫瘍の治療法開発に関する基礎および臨床研究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。