



Title	マウス血管柄付きリンパ節移植モデルにおける移植リンパ節の形態および機能に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	石川, 耕資
Description	配架番号 : 2437
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13423号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74233
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kosuke_Ishikawa_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 石 川 耕 資

	主査	教授	安 齊 俊 久
審査担当者	副査	教授	清 野 研一郎
	副査	准教授	北 村 秀 光
	副査	教授	森 本 裕 二

学 位 論 文 題 名

マウス血管柄付きリンパ節移植モデルにおける移植リンパ節の形態および機能に関する研究
(Studies on morphology and function of transferred lymph nodes in a mouse model of
vascularized lymph node transfer)

申請者は以下の内容について発表した。近年、四肢リンパ浮腫に対する血管柄付きリンパ節移植の臨床報告が多いが、移植リンパ節への血流の有無がリンパ節の高内皮細静脈 (high endothelial venule, HEV) に与える影響について比較した報告はない。そこで、マウスを用いた血管柄付きリンパ節移植モデルを確立し、血流の有無により移植リンパ節を組織学的に比較した。移植リンパ節への輸入リンパ管再疎通のあった場合、血管柄付きリンパ節移植の方が、血流のないリンパ節移植に比べ、より多くの拡張した HEV を保持することを示した。よって、血管柄付きリンパ節移植は、移植リンパ節の HEV を介した免疫能の観点から有用である可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の清野教授から、臨床における移植リンパ節とレシピエントのリンパ管吻合についての質問があり、申請者は吻合可能なリンパ管断端を見つけることは通常困難なためリンパ管吻合は行えないことが多いと回答した。移植リンパ節へのリンパ管再疎通を促進する方法についての質問があり、申請者は VEGF-C 注射などが報告されていることを回答した。再生医療的アプローチによるリンパ系再構築法についての質問があり、申請者は乳癌術後の上肢リンパ浮腫に対して腹部からの遊離皮弁による乳房再建を血管柄付き単径リンパ節移植との連合皮弁として行う場合などに外科的リンパ系再構築法を行う意義があることを回答した。臨床において悪性腫瘍が残存していた場合の血管柄付きリンパ節移植の効果についての質問があり、申請者は移植リンパ節が新たなセンチネルリンパ節として機能する可能性はあるが、検証が難しいためか、そのような報告はないと回答した。

副査の北村准教授からは、移植リンパ節への輸入リンパ管再疎通の有無で比較してマウスにリンパ浮腫や行動異常が生じなかったかという質問があり、申請者はそれらは認められなかったと回答した。マウスで本モデルを作製した理由についての質問があり、申請者は形成外科学教室ではマウスに同種移植可能な腫瘍移植モデルを用いた研究を継続しており、今後本モデルに腫瘍細胞を移植することで移植リンパ節の免疫能についての研究の発展性があることを回答した。

副査の森本教授からは、臨床における血管柄付きリンパ節移植の免疫能についての質問があり、申請者は血管柄付き腹腔内リンパ節移植により下肢リンパ浮腫患者における蜂窩織炎の合併率が減少した報告があると回答した。血管柄付きリンパ節移植が近年再注目されている理由についての質問があり、申請者は手術用顕微鏡や縫合糸などの性能の技術的進歩により手術成績が向上したことが一因と考えられると回答した。リンパ浮腫状態では免疫能は下がるのかという質問があり、申請者は臨床においてリンパ浮腫患者は蜂窩織炎を合併することが多く、局所の免疫能は低下していると推測されると回答した。リンパ浮腫モデルに対して血管柄付きリンパ節移植を行わなかった理由についての質問があり、申請者はマウス後肢に単径リンパ節を切除せずに1ヵ月以上持続するリンパ浮腫モデルを作製することは困難であるためと回答した。

最後に主査の安斉教授から、移植リンパ節がレシピエントのリンパ節に近い形状にリモデリングすることは報告されているかという質問があり、申請者は血管柄付きリンパ節を異所に1:1で移植するモデルの報告がないため新しい知見であると回答した。リンパ節においてHEVの内腔が狭小化している場合のリンパ球ホーミング能についての質問があり、申請者はHEV内での血流が減少している状態ではリンパ球ホーミングは起こりにくいことが予想されると回答した。リンパ節における二次元切片でのHEVの定量化にあたり、脈管の軸に対して垂直な切片とならなかった場合の面積補正についての質問があり、申請者はその点は本研究の限界であると回答した。他のHEVの機能評価法についての質問があり、申請者はHEVに発現するL-セレクチンリガンド分子などの遺伝子発現を検討することも一つの方法であると回答した。臨床において血管柄付きリンパ節移植を行う場合のリンパ管再疎通率についての質問があり、申請者はヒトでは複数のリンパ節を一塊に移植することになるため、いくつかの移植リンパ節へはリンパ管再疎通が起きる可能性があるかと回答した。

この論文は、血管柄付きリンパ節移植の新たなマウスモデルを確立し、初めて移植リンパ節のHEVに着目して血流付加の有用性を示した点において高く評価され、今後の移植リンパ節の免疫能についての研究の発展が期待される。

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。