



Title	マウス血管柄付リンパ節移植モデルにおける悪性黒色腫の動態と制御に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	草島, 英梨香
Description	配架番号 : 2666
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14945号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85752">https://hdl.handle.net/2115/85752</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KUSAJIMA_Erika_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 草島 英梨香

主査      准教授      北村 秀光  
審査担当者      副査      教 授      小林 弘一  
副査      准教授      山田 雅文

### 学 位 論 文 題 名

マウス血管柄付リンパ節移植モデルにおける悪性黒色腫の動態と制御に関する研究

(Studies on the dynamics and regulation of malignant melanoma using 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。術後リンパ浮腫に代表されるリンパ系機能不全は生体のがん制御機構への悪影響が懸念されるが、重症リンパ浮腫に対し施行される血管柄付リンパ節移植（vascularized lymph node transfer; VLNT）はリンパ系機能不全によって増悪するがんの増殖転移を制御できるのかについて、マウス VLNT モデルを作出して検証した。その結果、VLNT によって局所のリンパ系が再構築されることでがんの遠隔転移が抑制されること、またその背景として移植リンパ節において樹状細胞を介した免疫応答の惹起が生じる可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の小林弘一教授から VLNT の臨床手技について質問があり、申請者は手技の詳細について説明した。また移植リンパ節に起こるリンパ管再疎通のメカニズムについて質問があり、申請者は移植リンパ節からリンパ管新生因子が分泌され、リンパ管内皮細胞が遊走してリンパ管新生が起こると考えられると回答した。さらにマウス VLNT モデルで近傍のリンパ節をドナーとして採取すること自体が周囲リンパ流に影響する可能性について指摘があり、申請者はマウスでは血管径が非常に小さく血管吻合は手技的に不可能である為、血管を切離せずに近傍のリンパ節を移植するモデルのみが報告されていること、今回の検討で鼠径リンパ節を摘出したコントロール群でも周囲リンパ流への影響は確認されなかったと回答した。リンパ節における免疫細胞の解析方法について、抗 PNA<sub>d</sub> 抗体による HEV の評価やフローサイトメトリーによるリンパ球の評価がより有用であるとの指摘があり、申請者は今後の当科の課題として積極的に検討したいと返答した。

続いて副査の山田雅文准教授から悪性黒色腫細胞の移植部位として足底以外の候補についての質問があり、申請者はマウス悪性黒色腫移植モデルとしては背部などの報告はある

が、本研究での VLNT モデルでは膝窩リンパ節がセンチネルリンパ節として抗原提示の場となりうるかを評価する為、リンパ流を考慮し足底を選択したと回答した。また VLNT(lr-) 群で膝窩リンパ節転移が少ないにも関わらず肺転移が多い理由について質問があり、申請者は血行性転移の増悪が考えられると回答した。また VLNT(lr-) 群の移植リンパ節で濾胞構造が保たれない原因について質問があり、申請者はリンパ節におけるリンパ球の分布は輸入リンパ管からの液性因子に依存する為、この群では無秩序な分布になったと考えられると回答した。

最後に主査の北村秀光准教授よりリンパ浮腫患者と浮腫がない患者での予後の違いについての質問があり、申請者は感染症の発症率や悪性腫瘍の発生時の予後のデータを回答した。またリンパ浮腫と悪性腫瘍の発生について、他のがんでも同様の傾向がみられるかと質問があり、申請者は主に皮膚がんおよび乳がんでこれらの傾向がみられていることを回答した。今回の実験結果の解釈について、免疫系を介さないメカニズムによりがん動態が変化した可能性について指摘があり、申請者はリンパ系機能不全ではリンパの鬱滞に伴い局所の低酸素や炎症が起こるため、これらの物理的な局所環境の変化が結果に影響した可能性も考えられると回答した。また原発巣の腫瘍量にばらつきがあることが転移巣の評価に影響する可能性について指摘があり、申請者はこれらの相関を考慮して解析をする必要があると回答した。また、本研究成果により期待できる今後の臨床の見通しについて質問があり、申請者は本研究から、リンパ節郭清の範囲が広く術後リンパ浮腫がほぼ必発であるような患者や、原発巣のステージが高く原発巣切除後も皮内リンパ管内にがん細胞が残存する高リスクの患者を対象として、リンパ節郭清と同時に VLNT を施行することは腫瘍制御の観点から有用な可能性が示唆されたと考え、腫瘍外科学において新たな発展性が期待できると回答した。

この論文は、動物モデルを用いて初めて VLNT ががんの動態に及ぼす影響を検証した点において高く評価され、VLNT によるがん転移の制御という新たな観点から臨床応用への発展性が期待される。

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。