

論文内容の要旨

論文提出者	小 笹 竜 起
論文題目	Tumor-induced lymphangiogenesis in cervical lymph nodes in oral melanoma-bearing mice
<p>がんのリンパ行性転移は、リンパ管新生・増生の関与が推測されているが、リンパ節転移に関連した所属リンパ節におけるリンパ管の動態は不明な点が多い。そこで、B16F10メラノーマ細胞をマウス舌に注射し、マウス口腔メラノーマ担がんモデルを作製し、頸部リンパ節(LN)転移を誘発させ、1)腫瘍関連リンパ節の組織学的検索、2)リンパ節でのリンパ管増生の組織半定量的検索および3)リンパ管増生へのVEGF-CとそのレセプターVEGFR-3の相互作用について検索を行った。</p> <p>舌にメラノーマ細胞注入後1日～21日の期間について、腫瘍原発部ならびに頸部リンパ節から試料を作製し、蛍光免疫組織学的検索、組織計測的検索およびRT-PCR法によるmRNA発現について検討した。腫瘍関連リンパ節は転移前のセンチネルリンパ節(SLN)、転移したSLN、転移SLNに隣接するLNおよび反対側LNに分類した。その結果、LNでの変化としては、転移前のSLNはすでに腫大がみられ、リンパ管(洞)の拡張が明らかで、リンパ管マーカーのLYVE-1に強く反応するリンパ洞(管)増生が生じていた。同様の変化は、転移後のSLNでもみられた。さらに、SLN転移が進行すると、隣接するLNや反対側LNにおいても同様のLN腫大とリンパ管(洞)の拡張、増生が生じた。これらの変化が、従来から報告されている腫瘍反応性リンパ節症の本質的な変化である可能性が考えられた。リンパ管新生・増殖因子であるVEGF-Cについては、本実験に用いたB16F10腫瘍細胞や舌原発部腫瘍およびLNでの腫瘍組織でmRNA発現がみられ、免疫組織学化学的にも腫瘍細胞での発現が確認された。また、同増殖因子のレセプターであるVEGFR-3は、腫瘍組織内および隣接するリンパ管、さらに転移SLNや隣接LNおよび反対側LNのリンパ管(洞)に陽性を認めた。これらの結果から、VEGF-Cは腫瘍関連LNでのリンパ管新生・増生に関与する因子の一つである可能性が示唆された。</p> <p>全ての腫瘍関連LNは、リンパ管新生・増生を特徴とする腫瘍反応性リンパ節症を呈すると考えられ、一連のLNにおけるリンパ管(洞)の動態は、LN転移の準備段階として生じ、口腔原発部からSLNへの転移や転移SLNから遠隔LNへと連続した転移に関与していることが窺われた。</p>	