

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	入野 誠之
論文審査担当者	主査	外科学	北川 雄光	
	病理学	坂元 亨宇	先端医科学	佐谷 秀行
	内科学	金井 隆典		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	坂元 亨宇
			試問日	平成26年 7月31日
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：CC-Chemokine receptor CCR7: a key molecule for lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma            (食道扁平上皮癌リンパ節転移において重要な役割を担う分子 - ケモカインレセプターCCR7)</p> <p>ケモカインはT細胞やB細胞のリンパ節・臓器への遊走および細胞分化に重要な役割を果たすことが知られている一方、癌細胞のリンパ節や特異的臓器への遊走に深く関わっていることが示されている。本研究は、レセプターの中でもリンパ節転移と関係の深いCC-Chemokine receptor 7 (CCR7) に注目し、食道扁平上皮癌リンパ節転移におけるCCR7の役割を明らかにすることを目的として行われた。免疫組織化学による臨床病理学的検討ではCCR7発現とリンパ節転移の頻度および予後に強い相関が認められた。また、食道扁平上皮癌細胞株を用いた基礎的研究では、CCR7を過剰発現させた細胞株を用いた接着アッセイと<i>in vivo</i>のリンパ節転移実験が行われ、CCR7は細胞接着に有意に関わっており、CCR7を発現している細胞株は早期にリンパ節転移を来す可能性が示唆された。</p> <p>審査では、今後の臨床応用の可能性について質問がなされ、現時点ではリンパ節転移や予後因子のバイオマーカーとしての応用が考えられるが、治療応用に関してはモデルマウスに抗CCR7抗体を投与し転移が抑制されるかどうかを検討するなど、さらなる研究が必要であると回答がなされた。続いて、リンパ管内皮細胞が細胞接着を亢進させるメカニズムについての質問がなされ、T細胞と同じように、内皮細胞に発現する何らかの接着分子と相互作用が起こり、接着能が亢進する可能性が考えられるが、本研究の結果、それはintercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) やICAM-2ではなく別の分子である可能性があるとの回答がなされた。また、CCR7とそのリガンドであるCC-chemokine ligand 21 (CCL21) を反応させた時の細胞遊走能に関する質問がなされた。遊走能に関しては過去に数多くの報告がなされており、我々も遊走アッセイを行いその遊走能の亢進を確認していると回答がなされた。また、CCL21の存在部位についての質問がなされたが、CCL21はリンパ管内皮の高内皮細静脈 (High endothelial venules) から直接産生され、それがT細胞や樹状細胞の遊走、接着を調節していると回答がなされた。また、免疫組織化学のスコアとリンパ節転移の相関について質問がなされたが、スコアと転移に明らかな相関はなく、たとえ少数であっても一部のCCR7を発現している細胞だけが転移に関わっている可能性もあると回答がなされた。また、他の食道扁平上皮癌細胞株での実験は試みたかどうかの質問がなされた。行わなかった理由として我々が用いたTE細胞株は可移植性が低く、マウスモデルを作製することが難しかったことが挙げられたが、接着アッセイでは可移植性は問題にならず他の細胞株でも試し、内因性のCCR7が関わっていることを示すべきとの提案があった。</p> <p>本研究は今後検討すべき課題が残されているものの、食道扁平上皮癌においてCCR7がそのリンパ節転移に有意に関わっており、CCR7のバイオマーカーとしての有用性および本分子を標的とした新しい治療の可能性が示唆される点で有意義な研究であると評価された。</p>				