

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	入 野 誠 之
------	-------	---	-----	---------

主 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)

(内容の要旨)

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、そのレセプターは血球系細胞のみならず癌細胞に発現していることもわかっており、これらが*in vitro*, *in vivo*において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た。

臨床的検討として、食道扁平上皮癌におけるCCR7発現を調査した。対象は食道扁平上皮癌に対し根治術を施行した患者105例で、免疫組織化学を行いCCR7発現とリンパ節転移および予後との関連についての検討を行った。

基礎的検討では、食道扁平上皮癌細胞株 (TE) 10種を用いた。TE細胞株におけるCCR7の発現を確認するため定量的real-time RT-PCRを行い、その中でCCR7発現が低く、かつマウスに移植可能な細胞株 (TE-4) を選び出した後に、CCR7の遺伝子導入を行い、CCR7を過剰発現させた細胞株TE4^{CCR7+}を作製した。

続いて、細胞接着能を検討するため、リンパ管内皮細胞存在下、非存在下およびCCR7のリガンドであるCCL21/SLCの存在下、非存在下におけるTE4およびTE4^{CCR7+}の接着能を観察する接着アッセイを行った。

動物を用いた*in vivo*の実験では、TE4およびTE4^{CCR7+}をヌードマウス皮下に移植し、腫瘍を形成した後にその一片を他のヌードマウスの前腕に移植し、3、4、5週後に腋窩リンパ節を摘出しDNAを抽出、ヒトDNAに特異的なALU配列を用いて腫瘍量を定量的に測定した。

免疫組織化学では、CCR7陽性例は105例中28例 (26.7%) に認めた。CCR7陽性例は、陰性例に比してリンパ節転移の頻度が有意に高く28例中23例 (82.1%) に転移を認めた (p=0.037)。また、5年全生存率 (OS) に関しても有意な差を認めた (p=0.013)。T1症例に限った検討では、CCR7陽性例は61例中17例 (27.9%) であり、リンパ節転移率は17例中11例 (64.7%) と陰性例に比して有意に高く (p=0.040)、OSにおいても有意な差を認めた (p=0.012)。

基礎的検討では、定量的real time RT-PCRにより全てのTE細胞株において、程度の差はあるが、CCR7の発現を認めた。接着アッセイでは、TE4^{CCR7+}は、TE4と比較して有意に内皮細胞に対する接着能が亢進していたが (p<0.01)、他方、内皮細胞が存在しない条件下においては、TE4^{CCR7+}とTE4の間に接着能に差は認められなかった。これから、CCR7は内皮細胞への接着のステップに関わっていることが示唆された。

リンパ節転移モデルマウスを用いた検討では、移植後3、4週における腋窩リンパ節内の腫瘍量 (DNAレベル) はTE4とTE4^{CCR7+}の間ではほぼ同等であったものの、5週において顕著な差が認められ、CCR7発現がリンパ節転移を促進する因子として重要な役割を担っている可能性が示唆された。

これらの結果から、CCR7はリンパ節転移に関わる重要な因子の一つであることが示唆された。CCR7はリンパ節転移を抑制する治療のターゲット分子となる可能性がある。