





審査結果報告書

平成26年2月3日

主査 氏名 益日典幸 

副査 氏名 早川和重 

副査 氏名 宮地 鑑 

副査 氏名 村雲 芳樹 

1. 申請者氏名 : DM10011 小川 史洋

2. 論文テーマ :

Role of Prostaglandin in Mediastinal Lymph Node Metastasis and Pre-metastatic Niche Formation in Lung Cancer

(肺癌リンパ節転移および premetastatic niche 形成におけるプロスタグランジンの役割)

3. 論文審査結果 :

本研究では、肺癌リンパ節転移は腫瘍細胞のマウス肺接種後 10 日-12 日目に所属リンパ節において再現性をもって形成され、そのモデルに COX inhibitor である aspirin 投与でリンパ節転移が抑制され、予後が改善されることが明らかにされた。実際、COX のアインザイムである COX-2 と Cytokine である SDF-1 が premetastatic phase においてリンパ節の subcapsular 領域に動員されることで premetastatic niche を形成していることを証明した。また、PGs receptor (EP1-EP4)のうち EP3 が最も関与していることがわかり、EP3 ノックアウトマウス (EP3KO)を用いた確認実験ではリンパ節転移の抑制が認められた。さらに、免疫担当細胞である immature dendritic cells、regulatory T cells がこの機序へ関与していることを明らかにし、dendritic cells が COX-2 誘導性 PGE₂-EP3 signaling を介し、SDF-1/CXCR4 axis により誘導され、dendritic cells が SDF-1 や TGF- β を分泌することでさらなる腫瘍転移形成を惹起するという経路を解明した。この内容に対して各審査員から、COX-2 の産生部位はどこなのか、マウスに腫瘍細胞を注入する時微細なリンパ管や血管に腫瘍細胞が注入されないのか、このモデルの腫瘍細胞以外のほかのがん細胞でも起こっている一般的な現象なのか否か、リンパ節転移はどこまでの範囲で起こっているものなのか、がん細胞を matrigel で注入する時の方法について、カドヘリンなどの接着因子についての検討はなされたのかなどについての質問があった。これに対し本人の回答・説明は明快であり、非常に適切であると評価された。本研究は aspirin、COX-2 inhibitor、SDF-1 antagonist、EP3 antagonist、immunotherapy が原発性肺癌の新たな治療法になりうるという可能性があることを示唆し、十分学位に値すると判定された。