

氏名	堀口 寛之
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 609 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成31年2月15日
論文題目	炎症反応が腫瘍の肝、肺転移形成に及ぼす影響に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 浜松医科大学 教授 梶村 春彦 杏林大学 教授 正木 忠彦 杏林大学 教授 久松 理一

審査の結果の要旨

悪性腫瘍の転移形成には、腫瘍細胞自体の性格ばかりでなく、いわゆる metastatic niche と言われる宿主側の要因が重要と考えられている。なかでも、種々の炎症性反応が腫瘍細胞・宿主細胞の相互関係を修飾して、転移の促進や抑制に関与すると考えられている。

申請者はマウス大腸癌細胞 Colon-26 細胞を親株とする肺への高転移能を獲得した NL17 細胞株を用いて肝転移・肺転移の系を作成し、それぞれ、腹膜炎・急性肺傷害/肺炎が転移に及ぼす影響とその機構を解析した。その結果以下の結論を得た。

1. 脾臓接種肝転移モデルにおいて、盲腸結紮穿刺法による腹膜炎モデル群で、NL17 細胞株の肝転移は増加していた。血清中の HGF 濃度、細胞の cMet 発現量などからも、それは、HGF-cMet のシグナル伝達系が関与していることが示された。
2. LPS の気管内投与による急性肺傷害モデルおよび *Pseudomonas aeruginosa* 生菌気管内投与による肺炎モデルにおいて、NL17 細胞株の尾静脈注入による肺転移数を調べると、対照群にくらべ両者とも、転移コロニー数の増加をみとめた。このモデルでは、HGF-cMet シグナル伝達系の関与は否定的であった。

以上のように、本研究は、2 臓器を転移先として考察した研究であり、とくに、肝転移モデルでは腹膜炎をおこすことにより転移単数の増大があり、*in vitro* でもこの機構が HGF-cMet 経路であることを示し、転移抑制標的にもなり得る事を示した点は臨床的にも意義が高いものである。一方、肺転移モデルではむしろこの機構は動いていず、重要な negative data であるとともに、別個の機構の存在が想定される。この新たな知見は、転移という腫瘍学のなかで分野横断的な、また、患者にとってもっとも重要な問題について、感染あるいは炎症の影響を明らかに

したばかりではなく、治療の手がかりとなるような機構の一端をつまびらかにした点で、学術的価値は高く、博士（医学）として合格に値すると審査員全員で判断した。