

平成22年 6月 1日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2008 ～ 2009  
 課題番号：20790963  
 研究課題名（和文）：リンパ行性転移におけるリンパ管新生とリンパ節微小転移の意義の解明  
 研究課題名（英文）：Elucidation of significance of lymphangiogenesis and lymph node micrometastasis in lymphatic metastasis  
 研究代表者  
 蔵原 弘 (KURAHARA HIROSHI)  
 鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員  
 研究者番号：70464469

研究成果の概要（和文）：膵癌はリンパ管新生因子を産生することによって、腫瘍および周囲のリンパ節にリンパ管を増加させる。増加したリンパ管は癌細胞が原発巣から他臓器に転移するための通路となり、結果として癌の転移が促進される。また、腫瘍には免疫担当細胞であるマクロファージが集まってくるが、腫瘍はマクロファージを腫瘍の進展を手助けするような性質に変換（教育）する。教育されたマクロファージは腫瘍と共同してリンパ管を増加させ、癌の転移を更に促進する。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer induces lymphangiogenesis in the primary tumor and the regional lymph nodes by producing VEGF-C. Dissemination of cancer cells to other organs was promoted through the increased lymphatic vessels. And pancreatic cancer educates macrophages which were recruited to the tumor to help tumor progression. The educated macrophages increase lymphatic vessels in cooperation with the cancer cells, and further facilitate metastasis of cancer cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度			
2006年度			
2007年度			
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：ライフサイエンス（共通基礎研究）

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：リンパ節転移，微小転移，リンパ管新生，微小環境，腫瘍関連マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

(1)膵癌は早期から血行性転移およびリンパ行性転移を引き起こし、消化器癌の中でも最も予後不良な癌のひとつであり、根治切除が行われても高率に肝転移再発や局所・リンパ

節再発などを引き起こす難治性癌である。その原因のひとつに、手術時にすでに高率に潜在するリンパ節微小転移からの再発が関与していると考えられるが、膵癌におけるリンパ節微小転移の分布および頻度とその臨床的意義はまだ不明な点が多い。

(2)われわれの教室では、これまで消化器癌（特に食道癌、胃癌）のリンパ節微小転移の研究を行ってきた。リンパ節微小転移が予後不良因子であることや、原発巣の接着因子の低下がリンパ節微小転移を促進することや微小転移リンパ節の郭清効果等に関して報告してきた。

(3)また、膵癌においても癌浸潤先進部におけるリンパ管新生因子 VEGF-C および VEGF-D の高発現は、微小転移を含むリンパ節転移の危険因子、および手術後予後不良因子であることを見出し報告してきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、膵癌リンパ行性転移に関する上述の背景を踏まえ、これまでのわれわれの教室での研究成果をさらに発展させ、以下の3点について明らかにすることを目的とする。

- (1)リンパ節転移および微小転移を引き起こす膵癌の生物学的特性
- (2)リンパ節微小転移形成膵癌細胞の生物学的悪性度と郭清の意義
- (3)膵癌リンパ行性転移におけるリンパ管新生の意義

## 3. 研究の方法

(1)手術で得られたリンパ節組織を用いて、サイトケラチンによる免疫組織学的方法により、通常の HE 観察では指摘困難なリンパ節微小転移の分布・頻度を明らかにし、リンパ節転移経路に関しても検討する。また、リンパ節微小転移の臨床的意義についても検討する。

(2)リンパ節転移巣、リンパ管内浸潤膵癌細胞、および原発巣における血管新生因子・リンパ管新生因子 (VEGF-A, B, C, D 等)、接着因子 (E-カドヘリン等)、細胞周期調節因子 (サイクリン D, E 等)、その他 MMP-9 等の癌の進展に関与する各種サイトカインの発現を免疫組織学的に検討し、リンパ行性転移を促進する膵癌の生物学的特性を明らかにする。

(3)膵癌原発巣における腫瘍微小環境、特に腫瘍関連マクロファージの分布と性質を検討し、腫瘍の進展における腫瘍関連マクロファージの役割を明らかにする。

## 4. 研究成果

(1)膵癌では、通常の病理学的検索にて指摘困難である微小転移が高頻度に存在した。病理学的にリンパ節転移なしと診断された症例の 52%にリンパ節微小転移を認めた。その 36%は 1 群リンパ節に転移を認めず、2 群リンパ節に転移を認めた。膵癌ではスキップ転移が高率に起こり、複雑なリンパ行性転移経路を有すると考えられる。

また、リンパ節微小転移は膵癌において有意な予後不良因子であり (図 1)、リンパ節微小転移症例では、術後に遠隔リンパ節転移を認めた。しかし、リンパ節郭清範囲には術後のリンパ節再発を認めなかった。微小転移リンパ節に対する郭清の意義はあるものと考えられる。

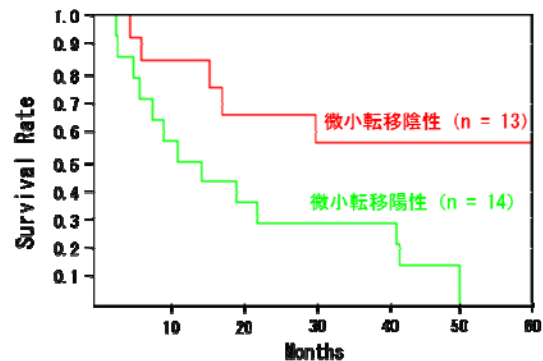


図1 リンパ節微小転移別生存率

(2)リンパ管新生因子 VEGF-C を好発現する膵癌では主病巣のリンパ管新生が促進されており (図 2)、高率にリンパ節転移を認めた。通常の病理組織学的検索にてリンパ節転移を認めない症例においても、VEGF-C 高発現症例では、リンパ管新生が促進され、広範なリンパ節微小転移を認めた。さらに、原発巣においてリンパ管内に存在する癌細胞 (リンパ管浸潤浸潤をきたした癌細胞) は VEGF-C を高発現していた。VEGF-C によるリンパ管新生はリンパ行性転移の初期において特に重要なプロセスであると考えられる。

また、転移リンパ節におけるリンパ管数は転移巣の大きさが大きくなるにつれて増加しており、転移リンパ節においても、癌細胞はリンパ管新生を促進するものと考えられる。

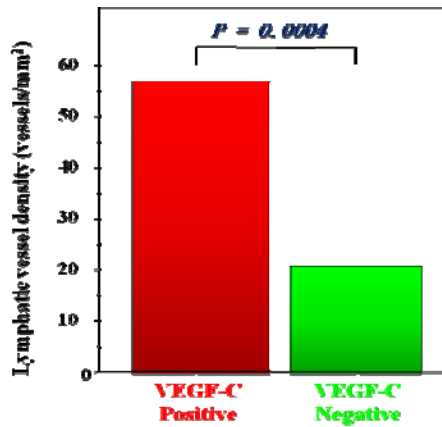


図2 VEGF-C発現とリンパ管新生

(3) 膵癌の原発巣に浸潤するマクロファージのうち、腫瘍先進部に存在するものは、腫瘍進展を促進する M2 タイプの腫瘍関連マクロファージへと形質転換していた。腫瘍関連マクロファージの浸潤数と腫瘍のリンパ管新生とは相関していた (図 3)。さらに、腫瘍関連マクロファージの多数の浸潤は有意な予後不良因子であった (図 4)。腫瘍関連マクロファージは、浸潤先進部の癌細胞との相互作用により更なるリンパ管新生を引き起こし、リンパ行性転移を促進すると考えられる。腫瘍関連マクロファージと癌細胞との相互作用を遮断することは、膵癌進展を抑制する新規治療の標的となり得ると考えられる。

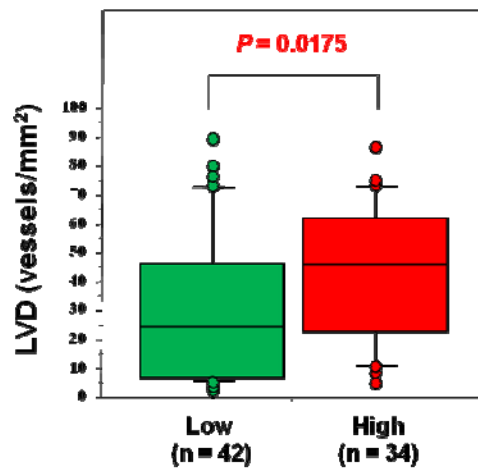


図3 腫瘍関連マクロファージ数とリンパ管新生

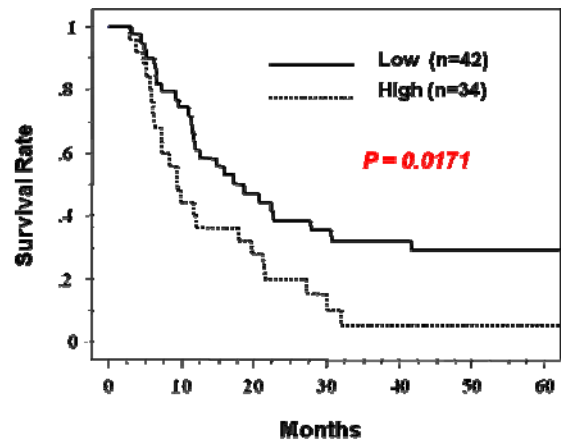


図4 腫瘍関連マクロファージ数と生存率

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hiroshi Kurahara, Hiroyuki Shinchi, Yuko Mataka, Kousei Maemura, Hidetoshi Noma, Fumitake Kubo, Masahiko Sakoda, Shinichi Ueno, Shoji Natsugoe, Sonshin Takao. Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer. Journal of Surgical Research, 査読有, 2009, June 16 (Epub ahead of print)

〔学会発表〕(計 6 件)

- ① 蔵原 弘, 膵頭部癌のリンパ行性転移における tumor-associated macrophage の意義, 第 40 回日本膵臓学会, 2009 年 7 月 30 日, 東京.
- ② 蔵原 弘, 膵癌の微小環境形成における tumor-associated macrophage の意義, 第 109 回日本外科学会, 2009 年 4 月 3 日, 福岡.
- ③ 蔵原 弘, pN0 膵頭部癌におけるリンパ行性転移に関する検討, 第 39 回日本膵臓学会, 2008 年 7 月 30 日, 横浜.
- ④ 蔵原 弘, pN0 膵頭部癌におけるリンパ節微小転移に関する検討, 第 20 回日本肝胆膵外科学会, 2008 年 5 月 29 日, 山形.
- ⑤ 蔵原 弘, 膵頭部癌のリンパ行性転移におけるリンパ管新生の意義, 第 108 回日本外科学会, 2008 年 5 月 16 日, 長崎.
- ⑥ Hiroshi Kurahara, Intratumoral lymphangiogenesis correlates with lymphatic invasion, nodal status, and vascular endothelial growth factor (VEGF)-C in pancreatic cancer. 8<sup>th</sup> World Congress IHPBA, March 1, 2008, Mumbai.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蔵原 弘 (KURAHARA HIROSHI)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医  
員

研究者番号：70464469