

審査の結果の要旨

氏名 深川剛生

本研究は胃癌の再発形式のなかでも非常に大きな問題である腹膜播種について、外科手術症例から臨床的検討を行い、またその発生機構に関する基礎的検討を行ったものである。

- 1) 東京大学第一外科において1964-96年の間に入院した胃癌患者のうちデータに不備のない1696手術例についての検討から、肉眼的腹膜播種(P)の有無は、患者の年齢、性別とは相関が認められないが、肉眼的リンパ節転移(N)、肝転移(H)、深達度(S)、組織型(分化度)、組織学的リンパ管侵襲(ly)の各因子とはいずれも相関が認められた。次にこれらの因子(P, N, H, S, 分化度, ly)が患者の生存率に与える影響を解析すると、いずれの因子も生存率に対して明らかな影響を持っているが、腹膜播種を有する患者の生存率が極めて低いことが示された。またこれらの因子について多変量解析を行った結果、腹膜播種の存在は独立した危険因子であることが示された。再発例に対する検討も行ったが、有意な結果が得られず割愛した。
- 2) 腹膜播種発生の機構に関する基礎的研究は数多くみられるものではなかったため、まずヒト大網由来の腹膜中皮細胞を培養して *in vitro* での腹膜播種モデルの確立と、中皮細胞の生物学的特性の検討から開始した。中皮細胞の分離培養については安定した方法を確立することが可能となった。また、接着分子や細胞外基質の発現およびサイトカインや増殖因子による発現調節を *flowcytometry*, 免疫染色法にて検討した。
- 3) 次に、腹膜播種を実際に生じている患者腹水より癌細胞株を培養樹立し、その生物学的特性を検討した。この癌細胞(MASUDA)は通常浮遊細胞として増殖するが、フィブロネクチンには接着性を有しフィブロネクチンでコートしたフラスコでは底面に接着し形態を変えて増殖する。その両者の間には接着分子(主としてインテグリン)及び増殖因子受容体の発現に差が認められたため、腹膜播種発生時における原発巣からの癌細胞の離脱と腹膜への接着という現象が、このような生物学的変化によって調節されている可能性を示唆すると考えられる。
- 4) この癌細胞を用いて、中皮細胞との関係を検討した。通常、培養系において癌細胞を中皮細胞上に静置してもそのまま共生することはあまりみられないが、MASUDA を中皮細胞と共培養すると、数日間にわたって中皮細胞上にごっちらと接着し増殖をはじめ結節を形成した。これは *in vitro* に

おける腹膜播種発生のモデルと考えられる。この現象は MASUDA を抗 β 1インテグリン抗体によってあらかじめ処理を加えることで完全に阻害された。つまり、MASUDA が中皮細胞に接着し浸潤していくためのリガンドは β 1インテグリンであることが示された。また数日間の共培養の後 MASUDA は底面から離脱するが、接着面には中皮細胞の大きな間隙が見られたので、MASUDA が中皮細胞に接着し浸潤していく過程で中皮細胞をおしひろげていたものと考えられた。

以上本論文は、腹膜播種発生機構についての基礎的研究を主として行ったものであるが、腹膜中皮細胞の基本的な生物学的特性を明らかにし、自家培養癌細胞株を用いた検討では、腹膜播種発生における β 1インテグリンの重要性を明らかにした。この結果、今後の腹膜播種研究に重要な貢献をもたらしたと考えられ、学位の授与に値するものと思われる。