

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 岩田 要

本研究は Cyclooxygenase-2 (COX-2)のリンパ管新生への影響を明らかにするため、COX-2 選択的阻害剤 Etodolac の作用を、複数のマウスモデルおよび各種培養細胞において検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. Etodolac は、ヒトスキルス胃癌細胞株 OCUM-2MLN をヌードマウス胃壁に同所移植するリンパ節転移モデルにおいて、同所移植巣におけるリンパ管新生を抑制するとともに、リンパ節転移を抑制した。また、同所移植巣における血管新生を抑制した。
2. Etodolac は、OCUM-2MLN をヌードマウスに腹腔注する癌性腹膜炎モデル(新規モデル)において、横隔膜に誘導されるリンパ管新生を抑制した。
3. 前出リンパ節転移モデルにおいて、同所移植巣には Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) -C を発現する F4/80 陽性マクロファージの集積が見られ、このマクロファージの一部は COX-2 を高発現していた。また、同所移植巣における VEGF-C の発現レベルは、非担癌状態と比べて亢進していたが、この VEGF-C の発現亢進は Etodolac の投与により半減した。
4. マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 に対し、lipopolysaccharide (LPS) で刺激すると、COX-2 とともに、VEGF-C が発現誘導された。この LPS による VEGF-C の発現誘導は、Etodolac の添加により抑制された。
5. ヒトリンパ管内皮初代培養株 HDLEC に対し、LPS で刺激すると、COX-2 が発現誘導されるとともに、HDLEC の細胞増殖が促進された。この LPS による HDLEC の細胞増殖促進は、Etodolac の添加により抑制された。  
Etodolac は、HDLEC の VEGFR-3 の発現レベルや、OCUM-2MLN の細胞増殖には影響しなかった。
6. Etodolac は、免疫正常マウスにチオグリコレートを反復して腹腔注する慢性無菌性腹膜炎モデル(新規モデル)において、腹膜炎にともなって横隔膜の炎症性プラーク

クへ誘導されるリンパ管新生を抑制した。

7. 前出慢性無菌性腹膜炎モデルにみられる炎症性プラークには、F4/80 陽性 CD11b 陽性マクロファージが集積していた。また、この炎症性プラークでは VEGF-C および COX-2 の発現が亢進していた。

以上、本論文では臨床で広く使用されている COX-2 選択的阻害剤 Etodolac にリンパ管新生抑制作用のあることを、そのメカニズムとともに明らかにした。本研究はいまだ実用化されていない腫瘍リンパ行性転移の制御に関する、今後の展開の可能性を示しており、学位の授与に値すると考えられる。