

(課程-2)

審査の結果の要旨

氏名 宮戸 秀世

本研究は、ヒト胃癌組織内での交感神経線維に注目し、胃癌の発生から進展に至る過程での交感神経組織の変化とその機序、および病態との関係を解明するため、ヒトの病理組織標本にて胃癌の進展とともに交感神経の分布状態がどのように変化するのか、および腫瘍内微小血管密度を含めた臨床病理学的因子との関連性（第一章）、交感神経の伸長を抑制する物質である **semaphorin3C** に着目し、**sema3C** が腫瘍の進展に与える影響および胃癌組織内での交感神経消失との関連性（第二章）についての解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

第一章

1. 正常な胃壁においては細動脈の周囲に交感神経が恒常的に存在しているのに対し、胃癌組織内においては著明に神経が減少していることが示された。
2. 胃癌組織内における交感神経の消失の程度は腫瘍の深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、CEA 値に加え、腫瘍内血管密度と有意に相関していることが示された。
3. 胃癌組織内において交感神経が消失している症例は、保たれている症例と比較して有意に予後不良であり、交感神経の消失の有無は多変量解析にて独立した予後規定因子であることが示された。
4. 腫瘍内の交感神経の消失は血管新生を介して腫瘍の進展に影響を与えている可能性が示唆された。

第二章

1. ヒト胃癌細胞は軸索ガイダンス分子 **sema3C** を有意に発現していることが示された。
2. 胃癌における **sema3C** の発現と交感神経の消失率には有意な相関は認められなかったが、発現の強いもので消失率が高い傾向があったことが示された。
3. 胃癌細胞 AZ-521 にて **sema3C** をノックダウンすると、**In vivo** での腫瘍の成

長が抑制され、腫瘍内の血管密度が減少していたことより、胃癌細胞由来の sema3C は血管新生を誘導し、胃癌の成長に寄与していることが示された。

以上、本論文は胃癌組織内の交感神経の消失は、血管新生と関連し胃癌の悪性を強く反映していること、胃癌細胞由来の sema3C は血管新生を誘導し、胃癌の成長に寄与しているが、胃癌における交感神経の消失との明らかな関連性は認めないことを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった腫瘍における神経支配・神経消失のメカニズム・神経が腫瘍の進展に与える影響の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。