

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1177 号	氏 名	中 嶋 智 之
論文審査担当者	主 査 本 田 孝 行 副 査 中 山 淳・多 田 剛		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (LGR5) は腸管、及び胃幽門腺などにおいて上皮幹細胞マーカーの役割を果たすことが報告され、さらに胃癌や大腸癌における癌幹細胞マーカーとしても有望であると報告されている。正常胃幽門腺は上層に MUC5AC、下層に MUC6 と呼ばれるムチンコアタンパク質が陽性を呈し、中間層には増殖細胞マーカーである Ki-67 が陽性を示す増殖帯が局在する。LGR5 の発現は下層領域の腺底部に局在することが報告されている。</p> <p>一方で粘膜内に限局する印環細胞癌は、しばしば類器官分化と呼ばれる非腫瘍性胃粘膜構造における細胞構成に類似した層状構造を示す。本研究では類器官分化を示す粘膜内印環細胞癌における LGR5 発現と病理学的特徴の解析、さらに LGR5 陽性細胞における増殖能の解析を実施した。</p> <p>その結果、中嶋智之は以下の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 対象とした 35 症例全例において LGR5 の発現を認め、20 症例において Ki-67 が帯状に分布した増殖帯を伴った類器官分化を認めた。2. 類器官分化を伴う症例は全例で LGR5 高発現細胞が下層に局在していた。3. 粘膜固有層を 3 等分し上層、中層、下層に分けて LGR5 H-score と Ki-67 陽性率を算出すると、LGR5 H-score は上層、中間層に比較して有意に下層において高値を示した。Ki-67 陽性率は中層において上層、下層に比べ有意に高値であった。本研究から類器官分化を呈する印環細胞癌における LGR5 の局在は、Ki-67 陽性細胞の帯状陽性領域とは異なる下層領域に認められ、LGR5 陽性細胞の局在部位も胃粘膜を模倣することが判明した。4. LGR5 RNA <i>in situ</i> hybridization と Ki-67 免疫組織化学染色の二重染色を実施し、LGR5 陽性細胞における Ki-67 陽性率を算出すると LGR5 陰性細胞における Ki-67 陽性率に比較して有意に低値を示した。 <p>本研究により粘膜内印環細胞癌における LGR5 発現と病理学的特徴が明らかになり、類器官分化を呈する印環細胞癌において LGR5 の局在は、通常の胃粘膜と同様に Ki-67 陽性細胞の帯状陽性領域とは異なる下層領域に認められることが判明した。また類器官分化を呈する印環細胞癌において LGR5 陽性細胞の低い増殖能は、癌幹細胞の特徴の一つを示しているとも考えられた。本研究で明らかとなった LGR5 陽性細胞の特徴的な分布様式は、印環細胞癌における癌幹細胞ニッチ研究の発展への寄与が期待される。</p> <p>よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			