

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1241 号	氏 名	佐 藤 幸 一
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 本 田 孝 行 ・ 平 塚 佐 千 枝		

(論文審査の結果の要旨)

癌幹細胞 (Cancer Stem Cell : 以下 CSC) は癌組織をつくる「親」になる細胞であり、癌の再発、転移などの原因になると考えられている。結腸、直腸の重要な幹細胞マーカーとして同定された LGR5 (leucine-rich repeat-containing G-protein coupled 5) は、その後の検討で結腸直腸癌(Colon Rectum Cancer : 以下 CRC)における CSC マーカーであることが報告された。

LGR5 の発現量が多いと CRC の予後が不良であるという報告もあるが、結論はついていない。また、簇出 (Tumor Budding; 以下 TB) は腫瘍先進部に存在する単個または 5 個未満の構成細胞からなる腫瘍胞巣と定義されている。TB は腫瘍の浸潤前線とされ、腫瘍細胞の攻撃と宿主側の防御の最前線であり、重要な予後情報を得られると考えられている。しかし、CRC での TB における LGR5 の役割は未だ解明されておらず、CRC での TB における LGR5 RNA 発現の有無と臨床病理学的特徴、予後の解析を目的とした。

2010 年から 2012 年に信州大学医学部附属病院にて外科的切除を受けた CRC のうち TB を認め、1 年以上観察可能であった患者 55 例を対象とした。LGR5 は RNA *in situ* hybridization を用いて染色し、TB の細胞において 3dot 以下を陰性、4dot 以上を陽性と定義した。年齢、性別、組織学的分化度、脈管侵襲、腫瘍浸潤リンパ球、TNM 分類などの臨床病理学的データと TB における LGR5 の発現の有無を比較し検討した。

その結果、佐藤は次の結論を得た。

1. すべての症例において、LGR5 の発現を認めたが、TB においては 47%の症例が陽性であった。
2. LGR5 陽性群は LGR5 陰性群より腫瘍組織浸潤リンパ球 grade が低く、また LGR5 陽性群は LGR5 陰性群より組織学的 grade が低かった。
3. Kaplan-Meier 曲線を用いた解析では、LGR5 陽性群と陰性群で予後に差は認めなかった。
4. COX 比例 Hazard 解析を用いた予後の予測因子の解析では、腫瘍組織浸潤リンパ球 grade が最も強い予後予測因子であったが、LGR5 は予後予測因子ではなかった。

以上より、TB における LGR5 発現は腫瘍組織浸潤リンパ球と関連していることを示唆した。TB における LGR5 発現量と予後に関連は認めなかったが、腫瘍組織浸潤リンパ球は予後と関連しており、TB における LGR5 が予後と何らかの関連を持っていることを示唆する可能性がある。この結果は CRC での TB における LGR5 や癌幹細胞の役割を解明する上で一助になると思われる。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。