

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
<p>論文題目</p> <p style="text-align: center;"><b>Correlation of clinicopathological features and <i>LGR5</i> expression in colon adenocarcinoma</b> (結腸腺癌における臨床病理学的特徴と <i>LGR5</i> 発現の相関)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景と目的】 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 <i>LGR5</i> (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。<i>LGR5</i> 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 <i>LGR5</i> の役割は未だ解明されておらず、今回我々は CRC での TB における <i>LGR5</i> 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。【方法】 2010年から2012年に信州大学医学部附属病院で外科的切除を受け TB を認めた CRC 症例のうち、1年以上観察可能であった患者 55 例(男性 29 例、年齢 33-87 歳)を対象とした。患者の年齢、性別、組織学的分化度、脈管侵襲、TNM 分類などの臨床病理学的データはカルテや病理学的診断の記録を参照することに加え、組織を再染色し検討した。<i>LGR5</i> は RNA <i>in situ</i> 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 (71 歳以上、70 歳以下)、性別 (男、女)、組織学的 grade (High、Low)、腫瘍組織浸潤リンパ球 grade (High、Low)、脈管侵襲 (High、Low)、TNM 分類 (I-II、III-IV)、TB の grade (High、Low)をそれぞれ2群に分け評価項目とし、後方視的に以下の検討を行った。1) CRC およびその TB における <i>LGR5</i> 発現頻度とその量、2) カイ二乗検定を用いた TB における <i>LGR5</i> の発現量と臨床病理学的特徴の比較、3) Kaplan-Meier 曲線を用いた TB における <i>LGR5</i> 発現の有無における OS の比較、4) 単変量解析 (COX 比例 Hazard 解析) による予後に関する因子の検証。【結果】 1) すべての症例において、<i>LGR5</i> の発現を認めたが、TB においては 26 例が陽性、29 例が陰性であった。2) カイ二乗検定を用いた検討において、<i>LGR5</i> 陽性群は <i>LGR5</i> 陰性群より腫瘍組織浸潤リンパ球 grade が低かった (<math>p = 0.0407</math>)。また、<i>LGR5</i> 陽性群は <i>LGR5</i> 陰性群より組織学的 grade が低かった (<math>p = 0.0436</math>)。その他、年齢、性別、脈管侵襲、TNM 分類、TB において有意差は認めなかった。3) Kaplan-Meier 曲線を用いた解析では、<i>LGR5</i> 陽性群と陰性群で予後に差は認めなかった (<math>p=0.6931</math>)。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 (ハザード比[HR] 3.46、95%信頼区間[CI] 1.34-10.66; <math>p=0.0095</math>) であったが、やはり <i>LGR5</i> は予後予測因子 (HR 0.87、95%CI 0.33-2.02; <math>p=0.6928</math>) ではなかった。【結論】 CRC においてすべての症例で <i>LGR5</i> が発現していたが、その TB においては症例によりさまざまであった。TB での <i>LGR5</i> 発現は腫瘍組織浸潤リンパ球の発現と関連していた。TB における <i>LGR5</i> 発現の有無では予後に差は認めなかったが、腫瘍組織浸潤リンパ球の低発現そのものは予後不良と関連しており、TB での <i>LGR5</i> 発現は予後と何らかの関連を持っている可能性があると考えられる。</p> <p>【追記】 本論文タイトルは一度撤回し、同じタイトルで再投稿した論文です。</p>	

