

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	江原毅人
論文審査担当者	主査 伊藤研一 副査 小泉知展・平塚佐千枝・市川大輔
論文題目	LGR5 expression is associated with prognosis in poorly differentiated gastric adenocarcinoma (低分化胃腺癌において LGR5 の発現は予後と関連する)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】 Leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (LGR5)は Wnt/βカテニン-シグナル伝達経路の標的遺伝子の一つである。腸管上皮の幹細胞マーカーとして知られているが、癌幹細胞マーカーとしての可能性も報告されている。本研究はステージII/IIIの低分化胃癌における LGR5 の発現と臨床病理学的因子について検討し、予後不良である低分化胃癌における LGR5 発現の意義を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】 2008年から2018年間に長野県内の6施設で切除された低分化胃癌91例の内、再評価によって低分化成分を含まない5例、ステージIの35例、ステージIVの10例を除外し、ステージII/IIIの41例を解析対象とした。LGR5 mRNA の発現を RNA in situ hybridization (RNA ISH) を用いてグレード0から4までの5段階で評価し、グレード0から2を低発現群 (LGR5-L)、グレード3から4を高発現群 (LGR5-H) と定義し、臨床病理学的因子と比較検討した。</p> <p>【結果】 41例中38例で LGR5 mRNA の発現を認め、そのうち17例は LGR5-Hであった。臨床病理学的因子との比較検討では75歳以上 ($p=0.0472$) と男性 ($p=0.0498$) が LGR5-H と有意な関連性を示したが、EBV感染、脈管侵襲、TIL (Tumor-infiltrating lymphocyte)スコア、高頻度マイクロサテライト不安定性、びまん型、TNM 病期分類は LGR5 の発現とは有意な関連は見られなかった。全生存率解析では LGR5-L の5年生存率が64.3%なのに対し LGR5-H は22.0%と LGR5-H が有意に予後不良であった ($p=0.0108$)。累積生存率に対する多変量解析では予後不良因子としてステージIII (HR=0.36, 95%CI 0.13-0.89, $p=0.026$) と LGR5-H (HR=3.48, 95%CI 1.36-9.22, $p=0.01$) が抽出された。</p> <p>【考察】 LGR5 に対する免疫染色は特異性が低く、正確な評価が困難である。近年、免疫染色より特異性の高い評価方法として RNA ISH の手法が開発された。免疫染色を用いた評価ではステージI/IIの胃癌における LGR5 高発現は予後不良因子として報告されたが、近年の RNA ISH を用いた研究では、LGR5 の発現が胃癌の予後に関連しないと報告された。前者は再発リスクの低いステージI/II、後者は全ステージを対象とし、両研究共に組織型別には解析されていなかった。基礎研究では LGR5 は遊走能や上皮間葉転換 (EMT) を制御する分子であることが明らかになっており、予後不良な低分化腺癌や再発リスクの高いステージII/III胃癌においては、さらなる検討の余地があると考え本研究を行った。我々の仮説通り、ステージII/IIIの低分化胃癌における LGR5 高発現は予後不良因子として抽出された。本研究で予後不良であった要因としては、LGR5 が制御する癌幹細胞や EMT の関連が予想され、LGR5 が低分化胃癌のバイオマーカーや治療標的になる可能性が示唆された。</p> <p>【結論】 ステージII/IIIの低分化胃癌において LGR5 高発現は予後不良と関連していた。LGR5 の胃癌での役割はまだ解明されていない部分が多く、更なる研究が必要である。</p>