

氏 名 児玉 泰一

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第776号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Prognostic impact of CD44-positive cancer stem-like cells at the invasive front of gastric cancer

(胃癌における浸潤最深部でのCD44陽性細胞癌幹細胞の予後への影響)

審 査 委 員 主査 教授 杉原 洋行

副査 教授 松浦 博

副査 教授 後藤 敏

## 論 文 内 容 要 旨

※整理番号	<b>784</b>	(ふりがな) 氏 名	こだま ひろかず 児玉 泰一
学位論文題目	Prognostic impact of CD44-positive cancer stem-like cells at the invasive front of gastric cancer		
<p><b>【研究の目的】</b> 癌幹細胞：Cancer stem cells(CSCs)は腫瘍組織中に存在し、正常の幹細胞と同じように自己複製能を有した細胞群であり、癌細胞の供給源として働き、腫瘍の進展に深くかかわっている。胃癌において癌幹細胞マーカーは CD44 の有用性が報告されているが、CD44 family には標準型アイソフォームである CD44 standard form(以下 CD44s)に加え、複数の バリエントアイソフォーム(以下 CD44v)も存在し、これらは癌の転移および浸潤能・予後との関連を示す報告が多く存在している。</p> <p>一方で、腫瘍の浸潤最深部は正常組織との境界部で、細胞接着の喪失や細胞増殖の活性化が起こっているため、腫瘍自体が有する生物学的悪性度や患者の予後をよく反映するとも言われている。これまで胃癌において浸潤最深部の CD44 関連マーカーの発現意義は明らかとなっていない。</p> <p>そこで胃癌の癌幹細胞マーカーとして CD44 の中でも特に報告の多い、CD44s、CD44v6、CD44v9 の免疫染色を胃癌原発組織に行い、胃癌浸潤最深部における CD44 マーカーの発現の臨床的意義を検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b> 当科で 2007 年 1 月から 2009 年 12 月までに胃癌切除術を施行した 144 症例のうち、粘膜内癌 (m 癌)、遠隔転移、腹膜播種症例を除く 123 例を対象とした。胃切除標本を用いて、腫瘍浸潤最深部における CD44s、CD44v6、CD44v9 の発現を免疫組織染色法にて評価し、臨床病理学的因子、再発形式、および予後との関連を検討した。腫瘍細胞の 5%以上に染色陽性細胞が存在する場合を positive 症例と規定した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】胃癌切除例 123 例中、腫瘍浸潤最深部に CD44s, CD44v6, CD44v9 の発現を認めた症例はそれぞれ 13 例(10.6%)、79 例(64.2%)、47 例(38.2%)であった。胃癌関連死に関する Cox 比例ハザードモデルによる検討では、腫瘍全体での CD44v9 の発現陽性例、腫瘍最深部での CD44s、CD44v6、CD44v9 発現陽性例は、陰性例と比較し有意に予後不良であった(HR:2.87, 95%CI:1.06-7.75,  $p = 0.039$ ) (HR:6.80, 95%CI:2.73-16.95,  $p < 0.0001$ ) (HR:4.15, 95%CI:1.23-14.08,  $p = 0.022$ ) (HR:4.65, 95%CI:1.89-11.49,  $p = 0.001$ )。多変量解析の結果、腫瘍最深部での CD44s 陽性癌細胞の存在は独立した予後不良因子であった (HR:3.13, 95%CI:1.09-9.01,  $p = 0.035$ )。さらに初発再発形式と腫瘍浸潤最深部における癌幹細胞の関係を調べると、最深部での CD44s の発現は腹膜播種再発、リンパ節再発、血行性再発と有意な関連が見られた ( $p < 0.001$ ) ( $p < 0.0001$ ) ( $p = 0.008$ )。また腫瘍浸潤最深部で CD44 isoform が多種類発現しているほど、予後が悪い結果となった。一方、腫瘍浸潤最深部における癌幹細胞の存在と臨床病理学的因子との関連は認めなかった。

【考察】胃癌浸潤最深部において CD44 陽性癌幹細胞の存在が、強く予後と相関していた。CD44 の発現を腫瘍浸潤最深部で評価することは、腫瘍全体で評価するよりも重要な臨床的意義があると考えられる。

【結語】癌幹細胞と考えられる CD44s, CD44v6, CD44v9 陽性細胞の腫瘍浸潤最深部での発現は胃癌切除後患者の予後と関連しており、特に最深部での CD44s 陽性細胞の存在は胃癌患者の有力なバイオマーカーとなる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	784	氏名	児玉 泰一
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>がん幹細胞ががんの進展や治療に重要であることがよく知られるようになり、がん幹細胞の腫瘍内検出頻度と予後が相関するとの報告もあるが、がん幹細胞の量的な評価方法については未だ確立していない。本論文は、がん幹細胞マーカーとして CD44 の 3 つのアイソフォーム (CD44s、CD44v6、CD44v9) を胃癌に用い、浸潤最深部に特に注目して、免疫組織化学的に検出される CD44 発現癌細胞の存在 (癌細胞の 5%以上を占めること) と予後との関係を調べ、以下のことを明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. CD44 陽性癌細胞の存在と予後との相関は、腫瘍全体で評価するより浸潤最深部で評価する方が強かった。</li><li>2. CD44s 陽性細胞の最深部での存在は、多変量解析で独立した予後不良因子で、深達度、リンパ節転移、組織型等の臨床病理学的因子とは相関せず、術後再発と有意に相関した。</li><li>3. 浸潤最深部で発現する CD44 アイソフォームの数によって、予後の層別化ができた。</li></ol> <p>本論文は、胃癌におけるがん幹細胞マーカー陽性細胞の分布の特徴と予後との関係に基づいて術後の治療方針が決定できる可能性を示し、胃癌の個別化治療の領域に新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 558 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 1 月 26 日)</p>			