

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	山 川 雄 士
主 論 文 題 名 CD44 variant 9 expression as a predictor for gastric cancer recurrence: immunohistochemical and metabolomic analysis of surgically resected tissues (胃癌におけるCD44 variant9発現は有用な癌再発マーカーとなる：術後検体を用いた免疫組織化学染色とメタボローム解析の検討)				
(内 容 の 要 旨) CD44は様々な細胞外マトリックスと結合する接着分子であり、細胞運動や腫瘍の浸潤、転移にも関連していることが示唆されている。CD44のスプライシングバリエーションであるCD44 variant9 (CD44v9) はシスチントランスポーターであるxCTの細胞膜での安定化に寄与することでシスチンを細胞内へ移行させ、還元型グルタチオン (reduced glutathione : GSH) を生成し活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) 活性が抑制されることで発癌のポテンシャル上昇につながると考えられる。 本研究ではCD44v9と、xCTを構成する補助因子であるCD98hcの胃癌切除後における再発マーカーとしての有用性を検討し、さらにメタボローム解析を用いてエネルギー代謝との関係を明らかにすることを目的とした。 2011年2月から2012年5月までに、静岡がんセンター胃外科で胃切除術を受け、R0,R1切除が遂行された103例を対象とし、全例において、抗CD44v9抗体と抗CD98hc抗体を用いた免疫組織化学染色と、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計 (capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry : CE-TOFMS) によるメタボローム測定を行った。 胃癌組織検体におけるCD44v9とCD98hcの陽性率は、それぞれ40.7%、42.7%であった。腫瘍径、壁深達度、リンパ節転移、癌進行度などが、CD44v9発現と有意に関連していることが示されたが、CD98hc発現はすべての臨床病理学的因子との関連は認めなかった。5年無再発生存率はCD44v9陽性群では39.1%、陰性群では73.5%と、両群間で有意差を認めた ($p<0.0001$)。一方でCD98hcは両群間で有意差を認めなかった。多変量解析の結果、CD44v9は胃癌において無再発生存期間の独立予後予測因子となった。 メタボローム解析ではCD44v9陽性群において、酸化型グルタチオン (oxidized glutathione : GSSG) が低発現、GSH/GSSGが高値であった。この結果、CD44v9がペントースリン酸回路 (pentose phosphate pathway : PPP) を活性化させることで癌細胞においてGSHを維持していることが示唆された。				