

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第 3925 号	氏名	山ノ井 一裕
論文審査担当者	主査 病理学 坂元 亨 宇		
	外科学 北川 雄 光	病理学 廣橋 説 雄	
	病理学 岡田 保 典		
学力確認担当者：		審査委員長：北川 雄光	
		試問日：平成25年 2月 7日	
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Overexpression of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 in gastric cancer (胃癌におけるleucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5高発現の意義)</p>			
<p>本研究では、ヒト胃癌において、Leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor 5 (LGR5) が非腫瘍胃粘膜に比べ有意に高発現していることが見いだされ、さらに胃癌症例の組織学的特徴とLGR5発現量の相関を検討したところ、Lauren分類のintestinal typeではdiffuse typeに比べて、リンパ管侵襲陽性例では陰性例に比べて有意に高発現していることが示された。これらの結果および、intestinal typeやリンパ管侵襲では、癌細胞は管状構造や胞巣状構造を呈し、上皮様形態を保持している特徴から、LGR5が、胃癌組織において、癌細胞の上皮様形態の形成、保持に関わり、癌の悪性化と関連しているのではないかと推察した。</p>			
<p>審査では、まず、<i>in situ</i> hybridization (ISH) での、同一症例内の胃癌の組織型の違いによるLGR5発現の違いについて質問され、intestinal typeのみからなる症例で腫瘍細胞にびまん性に陽性像を確認したが、ISHの感度が低いためか、diffuse typeの組織型を交えた症例では陽性像が確認されず、同一症例内での組織像の違いによる発現量の差は確認できなかったと回答された。</p>			
<p>次に、LGR5の癌の悪性化に関わるメカニズムについて質問された。先行論文にて、Wnt/beta-catenin signalとの関連が報告されているが、これのみで細胞の上皮様形態の形成、保持との関わりを説明することは困難であり、他の機序が関わっていると考えられ、今後の検討課題であるとの回答がなされた。さらに、幹細胞マーカーとしてのLGR5の発現について質問され、先行論文では、マウスの胃・大腸の幹細胞マーカーであると報告されているが、RT-PCRにてわずかに非腫瘍胃上皮に発現を認めたものの、ISHで特異的な染色像は得られず、ヒトの胃では幹細胞マーカーとしての意義は確認されなかったと回答された。</p>			
<p>次に、症例選択の基準について質問された。症例は、無作為に選ばれた進行胃癌症例であり、研究者によるバイアスはないと回答された。最後に、癌の間葉上皮転換とLGR5の関連について質問され、組織像からは、LGR5の発現が癌の間葉上皮転換に関わり、癌の悪性化を引き起こす可能性があるが、さらに詳細な機序の解明が必要であると回答された。</p>			
<p>以上のように、本研究ではさらに検討されるべき点を残しているものの、LGR5の胃癌における発現解析から、癌の間葉上皮転換を通じた悪性化との関連について組織学的な考察がなされ、さらに、今後、バイオマーカーとしての意義が期待される点で有意義な研究と評価された。</p>			