

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 3925	号	氏 名	山ノ井 一裕
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>進行胃癌は、手術や化学療法が発達した現在でもその予後は悪いことが多く、治療成績向上のために、癌の進行に関わる新たな治療標的因子が必要とされている。我々は、大腸癌の悪性化過程との関連が見出されたleucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5) に注目し、大腸癌と同じく消化管上皮由来の胃癌を材料に、LGR5の胃癌における役割および、治療標的ないし予後予測因子としての可能性を検討した。</p> <p>LGR5はGタンパク質共役型受容体ファミリーに属する膜タンパク質であり、これを特異的に認識する抗体で、さらにその免疫染色結果を十分に評価できる抗体は現在のところない。そこで、LGR5 mRNAの発現を、初発、未治療の進行胃癌の外科切除検体73症例から得られた癌部組織、非癌部胃粘膜組織を用いて調べた。定量的RT-PCRの結果、癌部組織では非癌部組織に比べて有意にLGR5が高発現していた (P = 0.0002)。癌組織内におけるLGR5の発現の局在を検討するために、さらに、in situ ハイブリダイゼーションを行い、腫瘍腺管に一致したLGR5の発現を確認した。</p> <p>癌部組織におけるLGR5の発現量は症例間でばらつきがあったことから、臨床病理学的因子と発現量の相関を検討したところ、リンパ管侵襲と有意な相関を認めた (P=0.0056)。Lauren分類におけるintestinal typeの胃癌症例群では、diffuse typeの胃癌症例群よりも、LGR5が有意に高発現していた (P=0.0373)。しかし、癌組織内の間質量とLGR5発現量との相関は認めなかったことから、この結果は、腫瘍細胞での発現量を反映したものと考えられた。さらに、intestinal typeでは、腫瘍は明瞭な管状構造を形成し、リンパ管侵襲では上皮様の胞巣を形成することから、LGR5の発現は癌細胞の上皮としての形質の決定およびその維持に関連しうる可能性が考えられた。肝細胞癌においてはβ-カテニンの変異とLGR5の高発現が相関しており、β-カテニン変異はWNTシグナルの活性化を導くものであることから、LGR5発現はWNTシグナルの制御を受けていると思われる。胃癌でも同様の傾向があるか検討したが、WNTシグナルの活性化に伴う現象のひとつであるβ-カテニンの核内蓄積とLGR5の発現量に有意な相関は無く、LGR5高発現とWNTシグナル活性化に関連を見出すことはできなかった。</p> <p>胃癌におけるLGR5発現亢進の機構、上皮様形質の獲得などの機能的意義の詳細は不明ではあるが、癌細胞でのLGR5高発現とリンパ管侵襲との相関が見出された。リンパ管侵襲は胃癌患者の予後を悪化させる因子であることから、LGR5の高発現は予後不良因子のひとつである可能性が示唆される。</p>				