

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	平 田 賢 郎
論文審査担当者				
主 査	内科学 金 井 隆 典		病理学 坂 元 亨 宇	
外科学	北 川 雄 光		先端医科学 河 上 裕	
学力確認担当者：			審査委員長：北川 雄光	
試問日：平成25年12月24日				
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：CD44 variant 9 expression in primary early gastric cancer as a predictive marker for recurrence (早期胃癌におけるCD44 variant 9発現は有用な癌再発バイオマーカーとなる)				
<p>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。そのため、様々な癌腫において、幹細胞様の性質を持つ抵抗性の強い細胞のマーカーであると考えられている。胃粘膜に発現するCD44のスプライシングバリエーションである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によってシスチンを細胞内へ移行させ、グルタチオンを生成しROSの活性化を抑制する。これにより、<i>H. pylori</i>のonco-proteinであるCagAの蓄積や、細胞増殖や分化を調節するp38MAPKの抑制が起こるため、CD44v9の発現は胃内の発癌ポテンシャルの上昇に繋がる可能性が指摘できる。本研究では、早期胃癌内視鏡治療後における異時性異所性残胃再発のマーカーとしてのCD44v9の有用性につき検討を行った。</p> <p>審査では以下の質疑応答がなされた。まず背景正常胃粘膜におけるCD44v9発現についてであるが、本研究においては倫理的に背景粘膜の組織採取を施行していないが、ESD切除検体の周囲の正常組織においてCD44v9発現細胞が認められており、背景正常胃粘膜においても発現している可能性が高いと回答された。また、広域発癌の概念より、CD44v9高発現群における背景胃粘膜は発癌ポテンシャルが高く異時性異所性残胃再発を惹起しやすい可能性を回答された。次に、microRNA検体の採取法について質問された。ESD施行前の内視鏡検査にて、腫瘍中心部より生検し組織を-80℃で凍結保存しており、倫理申請に則って施行されたと回答された。また、<i>H. pylori</i>感染とCD44v9発現の関係について質問された。ESD施行時における<i>H. pylori</i>感染状態はCD44v9発現とは相関を認めなかったものの、7症例を除くほとんどの症例において過去の<i>H. pylori</i>感染歴が確認されていることから、<i>H. pylori</i>感染はCD44v9発現に関連していると考えており、実際<i>in vitro</i>では<i>H. pylori</i>感染によりCD44v9の発現が上昇する結果が出ていると回答された。次に癌幹細胞の定義について質問された。癌幹細胞は癌細胞のうち幹細胞の性質を備えた細胞であり、自己複製能や多分化能を持った抵抗性に強い細胞であると回答された。CD44v9は胃における癌幹細胞を示唆するマーカーの一つであり、CD44v9発現細胞は癌幹細胞様の性質を持っているが完全に一致するわけではないと回答された。また今後実用化するために行うべきことは何かとの質問に対しては、今回の研究は同一コホート内の検討でありoptimism biasが結果に影響することから別コホートでのvalidationを施行することによってさらに診断精度が上昇すると回答された。また、本研究の臨床応用により、早期胃癌内視鏡治療後における経過観察計画の策定において、オーダーメイドの指針となり得ると回答された。</p> <p>以上のように、本研究は今後検討すべき課題は残されているものの、早期胃癌内視鏡治療後の内視鏡的経過観察における異時性異所性再発リスクをESDによる切除標本より高水準で予測できる点を明らかとした点において、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				