

# 主 論 文 要 旨

報告番号

① 乙 第

号

氏 名

平 田 賢 郎

## 主 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)

## (内容の要旨)

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) 後も、6-14%の症例において癌の異所性再発が認められ、内視鏡治療後にも定期的な経過観察が必要である。近年、癌組織中には多分化能と自己複製能といった幹細胞様の性質を持つ癌幹細胞 (Cancer stem cell: CSC)の存在が知られてきており、CSCが癌における治療抵抗性や再発・転移に関与していることが示唆されてきた。癌幹細胞マーカーとして注目されているCD44のバリエーションアイソフォームであるCD44 variant 9 (CD44v9)は、細胞膜上のシスチントランスポーターを安定化することで、細胞内還元型グルタチオンを増加させ、酸化ストレス抵抗性を発揮する (Cancer Cell 19, 387-400, 2011)。私は胃癌における内視鏡治療後の異所性再発マーカーとしてのCD44v9の有用性を検討するため、臨床例を用いて検討を行った。慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認 (課題番号19-68-6) を得て、2008年2月から2010年3月の間に、当院にて本研究に対する文書による同意を得た、早期胃癌に対するESDを実施した88症例を対象とした。そのうち、初発単発胃癌は74症例であり、ESD後の切除断端陽性にて外科的処置を要した5症例、一度も経過観察の内視鏡検査を行わなかった3症例、経過中に食道癌の化学療法を受けた1症例の計9症例を除く65症例 (平均年齢 $68.0 \pm 9.5$ 歳) についてESD後の3年間の異所性再発の有無を内視鏡的に追跡した。ESD切除検体における腫瘍部のCD44v9、細胞内の活性酸素種 (ROS) 蓄積の指標となるリン酸化p38発現は免疫組織化学で評価した。再発マーカーとして可能性のあるmucin (MUC2, MUC5AC, MUC6, CD10)、*microRNA-21* (*miR-21*)、programmed cell death 4 (PDCD4) についても同様に検討を加えた。また、背景胃粘膜の内視鏡的萎縮のレベルを木村・竹本分類に基づき分類し、同様に解析に加えた。各群における異所性胃癌の非再発期間は、多変量Cox比例ハザードモデルを用いて解析し、比較群間のハザード比を算出した。65症例中、観察期間内の再発は13症例に認められた。平均CD44v9染色スコアは $3.58 \pm 7.74\%$ であり、ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析に基づきカットオフ値を設定したところ、CD44v9陽性群は13例、陰性群は52症例となった。CD44v9陽性群では陰性群と比較して有意に異所性再発が多かった ( $P < 0.001$ , ハザード比 21.8、95%信頼区間 5.71-83.1)。また腫瘍内において、CD44v9発現細胞ではp38の活性化が抑制されていた。mucin、*miR-21*、PDCD4でも同様に解析を施行したが、比較群間における統計学的な有意差は認められなかった。内視鏡的萎縮度は非再発期間と相関が認められた ( $P = 0.019$ , ハザード比 4.95、95%信頼区間 1.30-18.8) が、CD44v9の発現とは統計学的に独立であった。腫瘍内酸化ストレス抵抗性を上昇させるCD44v9の発現は早期胃癌における異所性再発の有用なマーカーとなる可能性が示唆された。