The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression of CD44 Variant 6 and Lymphatic Invasion : Importance to Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer
Author(s)	黒住, 和史
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43102
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	黒　住　和　史（くろ　ずみ　かず　し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16560　号
学位授与年月日	平成13年10月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学　位　論　文　名	Expression of CD44 Variant 6 and Lymphatic Invasion:Importance to Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer （胃癌におけるCD44 v 6の発現とリンパ管侵襲のリンパ節転移に及ぼす影響）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　松田　暉 （副査） 教　授　門田　守人　　教　授　青笹　克之

論　文　内　容　の　要　旨

【背景ならびに目的】

リンパ節転移の有無は胃癌における重要な予後因子の一つであり、系統的リンパ節郭清は胃癌の予後を改善するとされている。

胃癌のリンパ節転移の成立には大きく分けて三つの段階、すなわち(1)原発巣から癌細胞の離脱、リンパ管への浸潤、(2)リンパ管内での移動、(3)リンパ節での着床・増殖、が考えられる。この第一段階である胃癌細胞のリンパ管への浸潤、即ち組織学的リンパ管侵襲は、リンパ節転移と相関することが報告されている。一方、癌細胞の転移巣への着床において、リンパ球のホーミングレセプターとして発見された接着分子CD44の発現が関与している可能性が示されている。CD44にはalternative splicing機構による多数のvariantが存在し、乳癌や大腸癌において、いくつかのisoformが検出され、転移・浸潤に関与している可能性が考えられている。特に、CD44 variant 6（CD44 v 6）の発現は、転移のみならず予後とも関連することが報告されている。

本研究の目的は、ヒト胃癌において、CD44 v 6の発現が組織学的リンパ節転移に及ぼす影響につき検討することである。

【対象ならびに方法】

大阪警察病院外科で1991年から1996年の間に施行された胃癌手術例のうち根治的胃切除術および系統的リンパ節郭清術を施行された492症例より98例を無作為に抽出した。症例の内訳は、男性68例、女性30例で、平均年齢61才である。術式は、胃全摘術32例、幽門側胃切除術66例で、胃癌取り扱い規約第13版に従ったリンパ節郭清度はD1: 9例、D2:85例、D3: 4例である。病理学的腫瘍深達度は、粘膜、粘膜下組織に留まるもの21例、固有筋層、漿膜下組織に留まるもの59例、漿膜を越えるもの18例で、進行度はStage Ⅰ:43例、Ⅱ:28例、Ⅲ:23例、Ⅳ: 4例である。病理学的リンパ節転移陽性は59例（60%）である。

CD44 v 6の発現の検討は、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、モノクローナル抗体、VFF-18（Bender Medsystem, Viehna, Austria）による免疫組織染色にて行った。染色強度の判定は原発巣の癌の先進部において、CD44 v 6を発現している癌細胞の比率を求め、この10視野での平均が、80%以上のものを強陽性、20%以上80%未満を弱陽性、20%未満を陰性として以下の項目につき検討した。

1．胃癌原発巣でのCD44 v 6の発現頻度。

2．CD44ｖ6の発現と年齢、性別、腫瘍深達度、組織型、静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移との関連。

3．臨床病理学的因子の中でリンパ節転移の独立危険因子を多変量解析で検索。

4．根治術症例でのCD44ｖ6発現と予後（平均生存49ケ月）との関連。

リンパ節転移と他の臨床病理学的因子との関連は、Student's t-test、Fisher's exact test、ロジスティク重回帰分析を用い検討した。$p<0.05$をもって有意差ありとした。

【成績】

1．切除胃癌98例中CD44ｖ6の発現は、強陽性37例（38%）、弱陽性31例（32%）、陰性30例（30%）であった。

2．CD44ｖ6発現と年齢、性別、腫瘍深達度、組織型、静脈侵襲、リンパ管侵襲との間に相関を認めなかったが、CD44ｖ6の強発現群では37例中28例（76%）と有意にリンパ節転移を多く認めた。（$p=0.026$）

3．リンパ節転移の独立危険因子はCD44ｖ6の発現（$p=0.0296$）とリンパ管侵襲（$p=0.0291$）とであり、各々の相対危険値は1.9と3.3であった。

4．1年、3年、5年生存率は強陽性群で89.1%、83.4%、70.7%、陽性群で93.5%、93.5%、88.4%、陰性群で96.4%、80.3%、70.6%であった。CD44ｖ6の発現と予後との間に有意の相関は認めなかった。

【総括】

1．ヒト骨癌において、CD44ｖ6の発現とリンパ節転移との関連を検索した。

2．CD44ｖ6は胃癌切除症例の38%に強発現を認め、リンパ節転移との有意の相関を認めた。

3．癌原発巣でのCD44ｖ6の発現とリンパ管侵襲はリンパ節転移の独立した危険因子であった。

4．以上より、胃癌において、CD44ｖ6の発現はリンパ節転移に深く関連している事が明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

癌の発生、転移のメカニズムが解明されるに伴い、新しい診断法や治療法が開発され、臨床応用されている。抗癌剤について言えば、殺細胞効果により癌の抑制を図る従来の薬剤とは異なり、癌細胞と周囲の正常組織との相互関係を阻害し、転移を個々の段階で阻止することを目的とした幾つかの薬剤が既に治験中である。外科領域でも画一的な手術から個別化された手術が行われるようになり、組織型や進行度に合わせた手術が既に行われている。特にリンパ節転移を術前・術中に予測・診断し、リンパ節郭清の範囲を適正に決定することは今後さらに重要になると考えられる。

本研究は胃癌の原発巣における接着因子CD44の発現が胃癌のリンパ節転移に及ぼす影響について臨床病理学的に明らかにすることを目的とした。

その結果、原発巣におけるCD44ｖ6の発現は、組織型や静脈侵襲、リンパ管侵襲とは独立した因子であり、リンパ節転移と正の相関を示した。同時にリンパ節転移と関連する因子を検討したところ、リンパ管侵襲とCD44ｖ6発現はリンパ節転移に対する独立した危険因子であった。

以上の結果は、CD44ｖ6発現が胃癌細胞のリンパ節転移に関連していることを示しており、胃癌のリンパ節転移を予測し、あるいは阻止できる可能性を示しており、学位に値するものと考えられる。