



Title	Significance of Lgr5+ve Cancer Stem Cells in the Colon and Rectum
Author(s)	高橋, 秀和
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59066
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

【89】			
氏 名	たか はし ひで かず 高 橋 秀 和		
博士の専攻分野の名称	博 士（医学）		
学 位 記 番 号	第 2 5 1 3 5 号		
学 位 授 与 年 月 日	平 成 24 年 3 月 22 日		
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当		
	医学系研究科外科系臨床医学専攻		
学 位 論 文 名	Significance of Lgr5 ⁺ ve Cancer Stem Cells in the Colon and Rectum （大腸癌における Lgr5 強陽性癌幹細胞の臨床病理学的意義）		
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 森 正樹 （副査） 教 授 野口眞三郎 教 授 月田早智子		

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

近年になり消化管、特に小腸、大腸における幹細胞の性質並びに由来が明らかになりつつある。研究初期には小腸、大腸において陰窩の底部に存在する細長い丈の高い（Crypt Base Columnar: CBC）細胞が幹細胞ではないかと疑われた。続いて、解析方法の発展によりその少し上（+4 position）に存在する幹細胞のプールの存在も疑われるようになった。最近になり、遺伝子改変動物モデルを用いた細胞系譜の追跡（lineage tracing）が可能になりBMI1, CD133, leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (Lgr5), mTERTやSox9などが幹細胞標識分子として指摘されている。その中でもCBC細胞の表面分子で、Wntシグナルの標的遺伝子であるLgr5はlineage tracingによる吸収上皮を含めた腸管粘膜細胞への分化の証明だけでなく、単一細胞からの原形質細胞器官の形成など支持的な根拠が豊富である。さらには表面分子であることから細胞分離に利用可能であり再生医療への応用などが期待されている。一方で、大腸癌の発癌過程を想定する際に、分化した腸管粘膜細胞は短期間に入れ替わるため、この短期間の間に遺伝子変異が蓄積するとは考えにくく、粘膜内に長期間存在する幹細胞に何らかの異常が起こることが原因と考えられている。ヒト大腸癌における本遺伝子の意義は未だ明らかではないために、発現解析を通じてその臨床的意義を検討する事を目的とした。

〔 方 法 なら び に 成 績 〕

1992年から2002年の間に外科手術を行った大腸癌症例180例を対象とし、切除標本の原因ならびに正常組織より得られたサンプルの解析を行った。臨床的病理学的因子はそれぞれの症例の経過記録を参照した。*LGR5*を中心にWntシグナルに関与する癌遺伝子である*cMYC*、その下流にあるとされる低酸素状態におけるエネルギー代謝経路に寄与するグルタミンアーゼ1 (*GLS1*) 及び、マイクロRNAであるmiR-23a/bの発現に関して、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて定量化を行った。腫瘍の進展におけるLgr5陽性細胞の分布を明らかにするため、進行度別に免疫染色を行った。*LGR5*遺伝子の発現は、正常組織に比べて癌組織において有意に上昇していた ($p < 0.0001$)。癌組織における*LGR5*高発現群は有意にリンパ管転移 ($p = 0.034$)、肝転移 ($p = 0.0245$) が多く、治癒切除例では無再発生存期間に有意に短かった ($p = 0.047$)。 *cMYC*および*GLS1*は、*LGR5*と有意に相関した ($R = 0.744$, $R = 0.947$)。 *LGR5*とmiR-23aは逆相関を示した ($p = 0.0083$)。Lgr5陽性細胞は免疫組織染色による検討において、腺腫の末梢に広範囲に分布し、早期癌においては先進部に限局し、進行癌では広範に染色される症例が散見された。

〔 総 括 〕

大腸癌の進展に伴い、*LGR5*の発現は上昇する。また大腸癌は陰窩に存在する幹細胞より発生し、*LGR5*の発現に伴って低酸素状態でのエネルギー代謝経路であるグルタミン代謝経路を亢進させることが推察された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、腸管幹細胞特異的表面分子であるleucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (Lgr5)が、大腸癌発生並びに進展に関与する事を示した。大腸癌においては近年報告されている他の幹細胞特異的分子と考えられるCD133、BMI1などを含めても臨床検体を用いて系統的にその臨床病理学的因子や予後との関係を示したものはなく、その功績は非常に大きい。また、本研究は治癒切除後の予後との意義づけを行っており、今後癌における幹細胞に対する新たな治療法の開発に対する意義を付与しうると考えられる。よって本研究は学位論文に値する。