

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Cancer stem cell markers CD44v9+/CD133 are associated with low apoptosis in both sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancers
別タイトル	癌幹細胞マーカーCD44 陽性/CD133 陰性は通常型及び潰瘍性大腸炎関連癌においてアポトーシスの減少に関連している
作成者（著者）	中込, 英理子
公開者	東邦大学
発行日	2023.03.14
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 6.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松岡克善 / タイトル：Cancer stem cell markers CD44v9+/CD133 are associated with low apoptosis in both sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancers / 著者：Eriko Nakagomi, Tetuo Mikami, Kimihiko Funahashi, Shinichi Okazumi, Kazutoshi Shibuya, Nobuyuki Hiruta, Yoshinori Igarashi / 掲載誌：Histology and Histopathology / 巻号・発行年等：37: 587-595, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1046号
学位記番号	甲第722号
学位授与年月日	2023.03.14
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD47580083

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

中込英理子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 722 号

学位申請者 : 中 込 英 理 子

学位論文 : Cancer stem cell markers CD44v9+/CD133- are associated with low apoptosis in both sporadic and ulcerative colitis-associated colorectal cancers

(癌幹細胞マーカーCD44 陽性/CD133 陰性は通常型及び潰瘍性大腸炎関連癌においてアポトーシスの減少に関連している)

著 者 : Eriko Nakagomi, Tetuo Mikami, Kimihiko Funahashi, Shinichi Okazumi, Kazutoshi Shibuya, Nobuyuki Hiruta, Yoshinori Igarashi

公表誌 : Histology and Histopathology 37: 587-595, 2022

論文内容の要旨 :

背景・目的:

癌幹細胞(Cancer stem cell, 以後 CSC)とは自己複製能力や多分化能を持つ癌細胞のことで、癌組織中に一定数存在することが報告されている。CSCは癌の発育や維持、進行や転移、治療抵抗性に関与していると一般的に言われている。主に癌の培養細胞での検討により、様々な癌において、CSCのマーカーが同定されつつある。大腸癌においては、CD133、CD44、ALDHなどが知られており、細胞株や大腸癌の臨床検体から抽出した細胞を用いて、これらのマーカー分子を発現した細胞の自己増殖能・浸潤能・治療抵抗性が示され、CSCとして認識されている。通常型大腸癌に関しては、特定のマーカーを用いて、組織学的に発現の有無や、発現の強度と予後の関係等の研究も行われているが、炎症性腸疾患関連大腸癌での発現とその意味付けについては行われていない。本邦では、炎症性腸疾患の患者数は上昇しており、炎症性発癌も今後増加していくと予想され、今後、このCSCの発現が、炎症性腸疾患の分野でも予後や治療方法に関連してくる可能性がある。本研究では、ヒト癌の組織でCSCマーカーとされる分子が実際にどのように発現しているのかを検査し、細胞増殖とアポトーシスとの関係を検討する。免疫組織化学染色法を用いて、大腸癌におけるCSCのマーカーとされるCD44v9、CD133、ALDH1A1の発現を通常の大腸腫瘍と潰瘍性大腸炎関連腫瘍に

において評価し、結果の意義を分析した。

対象・方法：

2015年から2016年に東邦大学医療センター大森病院で外科的切除が行われた23例の通常型大腸癌、および内視鏡的に切除された腺腫44例(高異型度腺腫22例、低異型度腺腫22例)、2014年から2020年に東邦大学医療センター大森病院・佐倉病院で外科的切除施行された28例の手術例から、癌22病変、高度異形成(HGD)22病変、軽度異形成(LGD)16病変を選択した。免疫組織化学を使用して、各症例の厚さ4 μ mの1つの組織切片をCD133、CD44v9、ALDH1A1、Ki-67、cleaved-Caspase 3、p53に対する一次抗体で染色し研究に使用した。

結果：

CD44v9は細胞膜に、CD133は管腔の内腔面に、ALDH1A1は細胞質内に発現していた。全マーカーで、正常粘膜と腫瘍部分では腫瘍部分で発現が上昇していた。CD44v9は、通常型大腸腫瘍では、異型度が低い方が発現が高い傾向を示した。CD133は、異型が強くなるにしたがって発現が上昇する傾向が認められた。ALDH1A1では、通常型大腸癌と潰瘍性大腸炎関連癌では潰瘍性大腸炎関連癌の方に発現が高い傾向がみられた。癌病変において臨床病理学的所見とこれらマーカーの発現との関連性を検討したところ、通常型大腸癌において、左側より右側でALDH1A1の発現が高かった(p=0.0089)。潰瘍性大腸炎関連癌では、罹患年数が長い群で短い群よりもALDH1A1の発現が高かった(p=0.019)。そのほかの臨床病理学的所見との比較では明らかな有意差は認めなかった。

考察：

CSCそのものは、休止期にあり、アポトーシスが抑制されている細胞である。これまでの研究で、マーカーの組み合わせを用いることで、自己複製能の高いCSCに相当する細胞が抽出されていることから、本研究でもマーカーが発現している領域において発現マーカーの組み合わせと、Ki-67陽性細胞、cleaved-Caspase 3陽性細胞の関係すなわち増殖能とアポトーシスとの関連性を検討することで、CSCの含まれている領域が特定しうかがい検討を行なった。CD44v9+/CD133-の領域が通常型大腸癌および潰瘍性大腸炎関連癌の双方において共通してアポトーシスが少なく(p=0.006, 0.057)、CSCの含まれる領域となっている可能性があると考えられた。

結論：

CSCの性質として、細胞周期のG0期に止まっており細胞増殖能が低率である、アポトーシスが抑制されている、抗癌剤に抵抗性がある、などが一般的に知られている。マーカーが陽性の細胞の全てではなく、そのうちの一部の細胞集団がこれらの性質を有しておりCSCの概念に合致するわけであるが、組織学的検討においては、個別のCSCの同定は困難であり、陽性に染色された領域での腫瘍の増殖能やアポトーシスがどのように変化しているかが、その癌におけるCSCの性質の傍証となると考えられる。本研究では、CD44v9+/CD133-の領域においてアポトーシスが少なく、CSCの含まれている領域である可能性が示唆されたと同時に、CSCでのマーカーの発現様式は、通常型大腸癌と潰瘍性大腸炎関連癌で異なる可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 722 号	氏 名	中 込 英 理 子
学位審査担当者	主 査	松 岡 克 善
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	前 谷 容
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	大 塚 由 一 郎

学位論文の審査結果の要旨 :

癌の発育や化学療法への抵抗性において、癌幹細胞(CSC; cancer stem cell)が注目されている。本研究は、CSC マーカーである CD133、CD44v9、ALDH1A1 の発現を免疫組織化学染色によって、通常型大腸腫瘍および潰瘍性大腸炎(UC; ulcerative colitis) 関連大腸腫瘍において検討し、臨床病理学的因子および細胞増殖/アポトーシスとの関連を調べた。UC 関連大腸癌 22 病変、異形成(dysplasia) 38 病変、それらにマッチさせた通常型大腸癌 23 病変および腺腫 44 病変を用いた。細胞増殖を Ki-67、アポトーシスを cleaved Caspase-3 の染色によって評価した。いずれのマーカーも、組織学的悪性度別もしくは通常型大腸腫瘍と UC 関連大腸腫瘍との比較において、発現レベルに明確な差はなかった。一方、通常型大腸癌では左側大腸より右側において、UC 関連大腸癌では罹患年数 10 年以上の群において、ALDH1A1 発現が亢進していた。細胞増殖は UC 関連大腸癌において CD133+/ALDH1A1-領域で低下し、アポトーシスは通常型大腸癌および UC 関連大腸癌の両者において CD44v9+/CD133-領域で低下していた。以上より、通常型大腸腫瘍と UC 関連大腸腫瘍のいずれにおいても CD44v9+/CD133-の領域に CSC が存在する可能性が示唆された。

学位審査会は 2022 年 6 月 28 日午前 10 時から、審査委員 3 名(書面審査 2 名)の出席のもとで開催された。申請者による研究内容についてのプレゼンテーションに続いて、活発な質疑応答が行われた。CSC マーカーの発現パターンによる長期予後の違い、CSC マーカーや Ki-67 および cleaved Caspase-3 の評価方法、CSC の存在割合、蛍光染色を用いなかった理由、化学療法抵抗性への応用、炎症の CSC マーカー発現への影響などについて質問がなされ、申請者はいずれの質問に対しても適切に回答した。特に申請者は、免疫組織化学染色で CSC を同定することの限界、今後の研究の展望について詳細に説明した。

通常型大腸腫瘍および UC 関連大腸腫瘍において、CSC マーカーの発現を免疫組織化学染色で詳細に検討し、大腸癌の CSC 研究において重要な情報を示した点を評価し、出席した審査委員全員の一致で学位に相当すると判断し、学位審査会を終了した。