

学位論文内容の要旨

Patients with CD133-negative colorectal liver metastasis
have a poor prognosis after hepatectomy

(大腸癌肝転移における CD133 陰性は肝切除後の予後不良因子)

Shinya Yamamoto

山本 晋也

Gastroenterological Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器腫瘍外科

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員 : 遠藤 格 教授)

学位論文内容の要旨

Patients with CD133-negative colorectal liver metastasis have a poor prognosis after hepatectomy

(大腸癌肝転移における CD133 陰性は肝切除後の予後不良因子)

1. 序論

近年癌幹細胞の概念の重要性が提唱されているが、その多くが原発巣における研究に基づくものであり、転移巣での癌幹細胞の位置付けについてはほとんど報告がみられない。大腸癌肝転移巣検体を用いて、①原発巣と転移巣で癌幹細胞マーカー発現が同一であるか、②転移巣での癌幹細胞マーカー発現は予後規定因子になり得るかを明確にすることを目的とした。

2. 方法

1998 年から 2008 年までに当科で切除術を施行した大腸癌肝転移症例 103 例を対象とした。このうち 44 例は原発巣での評価も行った。CD44、CD133 の免疫組織学的発現を検討した。また浸潤能、増殖能、抗癌剤耐性能を評価するため MIB-1、E-カドヘリン、ABC-G2 の発現に関しても検討した。

3. 結果 考察

CD44 の発現率は原発巣で 41.4%、転移巣で 58.7%であった。原発巣と転移巣で発現に marginal な相関を認めた ($r=0.250$, $p=0.071$)。CD133 の発現率は原発巣で 53.6%、転移巣で 44.6%であった。原発巣と転移巣で発現に相関は認めなかった ($r=0.219$, $p=0.135$)。肝転移巣の CD133 発現は独立予後良好因子であった (Hazard ratio 0.320, $p=0.0016$)。肝転移 CD133 陰性群は陽性群に比し有意に MIB-1 index が高く (61.6 vs 46.3%, $p=0.003$)、E-カドヘリン発現が低かった (29.3 vs 46.8%, $p=0.001$)。

原発巣と転移巣で CD133 発現に相関は認めなかった。肝転移巣の CD133 陰性は予後不良因子であり、増殖能や浸潤能に関連している可能性がある。

CD133 は癌幹細胞マーカーとして癌幹細胞モデルの研究に頻用され、さらに臨床研究として CD133 発現と予後に関する研究は多数報告されている。しかし CD133 自体の機能に関しては未だ不明である。CD133 陽性群ではなく CD133 陰性

群が予後不良であった点から、CD133 が逆説的ではあるが、原発巣における癌幹細胞特異的ブレーキのような存在であり、CD133 陰性細胞は、その制御が外れ悪性度が増している可能性が考えられた。悪性度の一つとして増殖能や浸潤能があげられる。CD133 自体の機能について今後さらに解明する必要があると考えられた。

引用文献

Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, St Clair R, Baljevic M, White I, Jin DK and others. 2008. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *The Journal of clinical investigation* 118(6):2111-2120.

Vermaat JS, Nijman IJ, Koudijs MJ, Gerritse FL, Scherer SJ, Mokry M, Roessingh WM, Lansu N, de Bruijn E, van Hillegersberg R and others. 2012. Primary colorectal cancers and their subsequent hepatic metastases are genetically different: implications for selection of patients for targeted treatment. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18(3):688-699.

論文目録

I 主論文

Patients with CD133-negative colorectal liver metastasis have a poor prognosis after hepatectomy

Shinya Yamamoto, Kuniya Tanaka, Kazuhisa Takeda, ,Hirotohi Akiyama, Yasushi Ichikawa, Yoji Nagashima, Itaru Endo : Annals of Surgical Oncology

2014 Feb 20