

論文審査の結果の要旨

The increased expression of PDIA3 and its association with cell proliferation and worse prognosis in hepatocellular carcinoma

肝細胞癌における PDIA3 発現と臨床病理学的関連

日本医科大学大学院医学研究科 臓器病態制御外科学分野
大学院生 高田 英志
Oncology Letters 掲載予定(2016年)

肝細胞癌（HCC）の根治的外科切除後の累積再発率は未だ高く、新規の予後予測分子と治療標的薬の創出が望まれている。申請者らは、HCCにおける網羅的蛋白発現解析により、予後予測や治療標的の候補となる分子を同定し、臨床病理学的因子との関連について検討した。

根治的外科切除が行なわれた HCC 11 症例のパラフィン包埋標本の癌部および非癌部組織より蛋白質を抽出し、liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)法で分析後、スペクトラル・カウント法により癌部と非癌部の蛋白発現を解析した。網羅的蛋白発現解析により、癌部組織より 295 種類、非癌部より 270 種類の蛋白質が同定され、癌部組織で発現が 2 倍以上高い癌関連候補蛋白質は 142 種類であった。そのうち、Antigen processing and presentation のカテゴリーに属する蛋白質で HCC における役割が十分明らかになっていない protein disulfide-isomerase A3 (PDIA3) を抽出した。癌部と非癌部における reverse-transcription-quantitative PCR 法による mRNA 発現解析でも、癌部の PDIA3 は非癌部と比較して 2.9 倍高値であった。

次に根治的外科切除 HCC 86 症例について PDIA3 の免疫染色を行い、発現の程度と臨床病理学的因子および予後、細胞増殖能とアポトーシスとの関連について検討した。86 例中 56 例 (65%) で PDIA3 が高発現しており、その発現程度は性別、年齢、感染症、背景肝、腫瘍径、腫瘍数、脈管侵襲、組織型、病期と有意な関連は認められなかったが、発現が高い群で腫瘍径が大きく、高分化の癌が多い傾向がみられた。PDIA3 の発現と無再発生存と生存率について検討したところ、PDIA3 高発現の症例では有意に無再発生存率および全生存率が不良であった。さらに、PDIA3 高発現の HCC では有意に Ki67-index が高く、アポトーシスが低下していた。PDIA3 は、小胞体ストレス伝達に関連してアポトーシスを抑制するとともに、mTOR と複合体を形成し、シグナル経路の調節に関与しており、HCC においても PDIA3 が mTOR 経路を介して細胞増殖に関与している可能性が考えられた。

第二次審査では、再発時の PDIA3 の変化、HCC 発生の背景因子と PDIA3 の関係、臨床応用における有用性および今後の展望について幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。

本研究は、HCC における PDIA3 の発現と臨床病理学的関連に意義を見出した初めての報告であり、PDIA3 が HCC の切除後の予後予測因子となるばかりでなく、新規の治療標的分子となる可能性を明らかにしたもので、今後の HCC 治療の発展に寄与すると考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。