

## 論文審査の結果の要旨

### Expression of protein disulfide isomerase A3 and its clinicopathological association in gastric cancer

胃癌における protein disulfide isomerase A3 の発現と臨床病理学的因子との関連

日本医科大学大学院医学研究科 統御機構診断病理学分野

大学院生 下田 朋宏

Oncology Reports 掲載予定 (2019 年)

DOI: 10.3892/or.2019.6999

胃癌による死亡は我が国における癌死亡数の第3位であり、効果的な早期癌の診断方法や新規の治療法の開発がまだまだ待たれている。

Protein disulfide isomerase A3 (PDIA3)は、主に小胞体に存在するシャペロン蛋白で、合成された蛋白質の立体構造の形成を補助する分子である。一方、PDIA3は細胞内のシグナル伝達や抗原提示などにも関与していることが知られている。癌細胞でも、細胞増殖や細胞死に関与しており、喉頭癌、肝細胞癌、神経膠腫では、PDIA3を高発現する癌で予後が不良であることが示されている。胃癌では、高発現する癌で予後が良好とする報告があるものの、日本人の胃癌におけるPDIA3の発現と予後や臨床病理学的因子との関連については、まだ、十分には解明されていない。

申請者は、日本人の胃癌におけるPDIA3の発現と予後・臨床病理学的因子との関連について検討し、さらにヒト胃癌培養細胞株を用い検討を行った。

日本人の胃癌症例における検討は、日本医科大学付属病院消化器外科で切除された52例の胃癌の組織標本を用いて、病理組織学的に再評価を行うとともに、免疫染色とmRNAの定量を行った。

PDIA3の発現は、免疫染色による腫瘍細胞の染色強度と染色細胞割合から発現スコアを算出し、評価した。

また、病理組織標本からRNAを抽出し、TaqMan法によりPDIA3 mRNAを定量した。

ヒト胃癌培養細胞株における検討では、4種類のヒト胃癌培養細胞株を用いて、PDIA3と主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIの発現について検討した。さらに、PDIA3とMHCクラスIの複合体の形成についても検討した。

日本人の胃癌症例における検討の結果、PDIA3の発現のないものから、すべての細胞で強く発現するものまでみられた。発現スコアの中央値を用いて、52例をPDIA3-High、PDIA3-Lowの2群に層別化した。PDIA3-HighのPDIA3 mRNAの発現は、PDIA3-Lowと比較して有意に高かった。

臨床病理学的因子との関連については、PDIA3-High で intestinal type の組織型が多く、年齢や性別、*Helicobacter pylori* 感染の有無、増殖能やアポトーシスなどに有意な差はみられなかった。

予後についての単変量解析では、組織型、PDIA3 の発現と病期のハザード比が有意に高く、多変量解析では、PDIA3 の発現と病期が独立した因子であることが示され、PDIA3-High の予後は有意に良好であった。

ヒト胃癌培養細胞株における検討では、PDIA3 は、NS-8 で発現がなく、MKN-7、NUGC-4 で弱い発現、KATO-III で強い発現を認め、ヒト胃癌組織と同様に発現強度に違いのあることが示された。MHC クラス I の発現は、NS-8 以外の細胞株で発現を認め、interferon- $\gamma$  の刺激で発現が増強した。さらに、免疫沈降法により、PDIA3 と MHC クラス I の複合体の形成が示された。

本研究では、日本人の胃癌において PDIA3 を高発現する癌の予後は良好であった。また、ヒト胃癌細胞株において PDIA3 と MHC クラス I の複合体の形成しており、PDIA3 を高発現する胃癌細胞では、効率的な腫瘍抗原の提示が行われ、良好な予後の一因となっている可能性が考えられた。

第二次審査では、胃癌における PDIA3 の発現と人種差、腫瘍免疫との関連、臨床応用、今後の展望についてなど幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされ、申請者は本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。本研究は、PDIA3 を高発現する日本人の胃癌の予後が良好であることを示した初めての報告であり、胃癌治療戦略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。