

審査の結果の要旨

氏名 岩崎 晶子

本研究は、腫瘍での高頻度の異常が報告されている SWI/SNF 複合体構成蛋白の発現異常、及び、免疫チェックポイント阻害薬の効果に関与すると考えられる腫瘍免疫回避機構関連因子の発現異常を胃癌サブタイプ別に明らかにすること、またこれにより胃癌治療における分子サブタイプ分類の重要性を検討することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 主要な SWI/SNF 複合体構成蛋白である ARID1A、BRM、BRG1、INI1 の 4 種の蛋白の発現を、胃癌の分子サブタイプ別に免疫組織化学的に調べた。EBV 関連胃癌と MSI 胃癌では、ARID1A の発現欠損が高頻度で腫瘍内不均一性が高く、多巣性の欠損も高頻度であった。EBV 関連胃癌では ARID1A 欠損の状態に早期癌と進行癌で有意差はみられなかったのに対し、MSI 胃癌ではリンパ節転移巣のみで ARID1A 欠損がみられる例が比較的多く、腫瘍の進行に伴って ARID1A 欠損の頻度が高まっていると考えられた。加えて EBV 関連胃癌では BRM 欠損の頻度も高く、腫瘍内不均一性も高かった。いずれの胃癌サブタイプでも、BRG1 と INI1 の発現欠損は稀であった。
2. SWI/SNF 複合体構成蛋白の発現異常と臨床病理学的事項との関連では、BRM 欠損を腫瘍面積の 50%以上の範囲に有する例では静脈侵襲を、ARID1A 欠損を 50%以上の範囲に有する例ではリンパ管侵襲を、それぞれ高頻度に伴っていた。予後の有意差は認められなかった。
3. EBV 関連胃癌の BRM 発現欠損の機序として、*BRM* プロモーター領域のメチル化異常の関与をパイロシーケンスにより検討した。EBV 関連胃癌の一部の症例では、同領域のメチル化が高頻度で BRM 発現欠損が多いクラスターを形成しており、BRM 発現欠損と *BRM* プロモーター領域のメチル化の関与が示唆された。DNA の高メチル化は EBV 感染の特徴であること、BRM 欠損例の半数は BRM 欠損のない腫瘍部を伴っていたことから、EBV 関連胃癌における BRM 欠損は、発癌後の発育・進展過程で生じた変化と考えられた。
4. 腫瘍免疫回避機構関連因子として特に重要性が高いと考えられる PD-L1 及び HLA class I の発現異常を、胃癌分子サブタイプ別に免疫組織化学的に調べた。PD-L1 発現と HLA class I 発現低下のいずれかの腫瘍免疫回避機構を獲得している頻度は、EBV 関連進行胃癌と MSI 進行胃癌で共に高頻度であった。これらのサブタイプの胃癌では、何らかの免疫回避機構を獲得したサブクローンが選択的に増殖していく可能性が

示された。また、特に EBV 関連胃癌では腫瘍細胞での PD-L1 発現が高頻度であったのに対し、MSI 胃癌では HLA class I 発現低下が高頻度であった。

5. 腫瘍免疫回避機構関連因子と臨床病理学的事項との関連では、PD-L1 の腫瘍細胞での発現と腫瘍浸潤免疫細胞での発現は共に有意な予後不良因子であった。HLA class I 発現低下と予後因子との間に有意な関係は認められなかった。
6. 多重蛍光免疫染色により、MSI 胃癌の HLA class I 発現低下部では細胞傷害性 T 細胞の浸潤が少ない傾向がみられ、HLA class I 発現低下による免疫回避効果が視覚的に観察された。HLA class I の発現の有無に関わらず、NK 細胞の腫瘍への浸潤は極めて少数であった。

以上、本論文は胃癌の各サブタイプ、特に EBV 関連胃癌と MSI 胃癌における、腫瘍内の蛋白欠損の生じる経過や腫瘍免疫回避機構の獲得の仕方に類似点と相違点があることを明らかにした。これらの要素は胃癌の治療反応性に関与していると考えられており、胃癌治療に際してサブタイプ分類を行うことの重要性を示すものと考えられる。本研究は胃癌の個別化医療に向けて重要な知見が得られたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。