

審査の結果の要旨

氏名 大井手 慶

本研究は、様々な癌の進展において重要な役割を担っているクロマチン修飾因子 **BRD4** 及びポリコーム抑制因子 **EZH2** の胃癌における働きを分子生物学的サブタイプ別に明らかにするため、東京大学医学部附属病院における胃癌手術検体の組織マイクロアレイ (TMA) を用いた免疫組織化学染色によって両分子の胃癌における臨床病理組織学的意義を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 胃癌全体における **BRD4** 発現の臨床病理学的検討では、**BRD4** 発現例はびまん型が多く、腫瘍径が大きく、リンパ管侵襲が高頻度であり、**BRD4** 非発現例と比べ予後不良であった。分子生物学的サブタイプごとの解析では、ゲノム安定型胃癌で **BRD4** 発現例は有意ではないものの **BRD4** 非発現例と比べ予後不良の傾向を示した。また **EBV** 関連胃癌では約 9 割に **BRD4** の発現が認められており、それは **EBV** 陰性胃癌よりも有意に高頻度であった。
2. **BRD4** は卵巣癌などにおいて **PD-L1** との関連が報告されているが、本研究では **EBV** 関連胃癌における **BRD4** と **PD-L1** の発現率は有意ではないものの相関する傾向を示した。**EBV** 関連胃癌で **PD-L1** 発現率が高く **PD-1** 阻害剤が著効することが報告されているが、この現象の機序のひとつとして **BRD4** 発現の亢進が関係している可能性が示唆された。
3. 胃癌全体における **EZH2** 発現の臨床病理学的検討では、**EZH2** 過剰発現例は静脈侵襲、リンパ節転移が高頻度であったが、予後との有意な相関は認めなかった。分子生物学的サブタイプごとの解析では、びまん型胃癌において **EZH2** 過剰発現が有意な予後不良因子であり、**EBV** 関連胃癌では有意ではないものの予後不良となる傾向を示した。また **EBV** 関連胃癌の 6 割に **EZH2** の過剰発現が認められ、それは **EBV** 陰性胃癌よりも有意に高頻度であった。
4. **EZH2** は卵巣癌においてクロマチンリモデリング因子の一つである **ARID1A** との、悪性中皮腫においてポリコーム群タンパクの一つである **BAP1** との拮抗作用が報告されているが、本研究において胃癌における **EZH2** 発現と **ARID1A**、**BAP1** 発現との関係を検討したところ有意な相関は認めず、胃癌における **EZH2** と **ARID1A**、**BAP1** との明らかな関係は示されなかった。また **EZH2** 発現と胎児性マーカーの発現は相関する傾向を認め、ゲノム安定型胃癌では有意に正の相関を示した。

以上、本論文はクロマチン構造修飾に関わる BRD4、EZH2 の胃癌における意義は分子生物学的サブタイプごとに異なり、なかでも EBV 関連胃癌とゲノム安定型胃癌において癌の進展に重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究はこれまで報告のない両分子の胃癌におけるサブタイプごとの意義や、他分子との関係性の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。