

審査の結果の要旨

氏名 深川 一史

胃底腺型胃癌 (Gastric adenocarcinoma of fundic gland type) は、2007年に初めて報告され、2019年には消化器系腫瘍の WHO 分類第 5 版においても追記され、広くその存在が知られるようになった。現在までに 100 例ほどの報告があるのみで、その分子生物学的な背景については不明な点が多い。本研究では胃底腺型胃癌の分子生物学的特徴を解明すべく前向きに胃底腺型胃癌症例を集積し生検体を採取し、網羅的遺伝子発現解析を行い、バイオインフォマティクス解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 胃底腺型胃癌 3 症例の腫瘍部と正常部ならびに、胃高分化型腺癌の腫瘍部と正常部について平均+2SD で得られた 2390 probe に対してクラスター解析を行った結果、胃底腺型胃癌 (腫瘍部+正常部)、胃高分化型腺癌 (腫瘍部)、胃高分化型腺癌 (正常部) の 3 群にクラスタリングされた。胃底腺型胃癌の腫瘍部と正常部については明瞭にクラスタリングされなかった。このことから、胃底腺型胃癌については、腫瘍部と正常部の遺伝子発現差が小さいことが示唆された。
2. 腫瘍部と正常部を比較して発現量の変化が 2 倍以上増加 (1791 probe)、または減少している遺伝子 (1850 probe) に対する DAVID による機能解析の結果、胃底腺型胃癌において Secreted、Signal、Glycoprotein、Disulfide bond、extracellular region が腫瘍部で有意に上昇していた ( $P < 0.001$ )。KEGG pathway においては、既知の oncogenic pathway は検出できなかった。
3. GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) の C2 curated gene set を用いた解析で、胃底腺型胃癌と VECCHI GASTRIC CANCER EARLY UP との相関は ES (Enrichment Score) =0.32、 $P=0.49$  であり、VECCHI GASTRIC CANCER EARLY DN と正常部との相関は ES=0.42、 $P < 0.001$  であった。その他、既知の癌との有意相関は認めなかった。
4. 胃底腺型胃癌の腫瘍部で正常部と比して発現量が大きな上位 30 遺伝子を抽出した。抽出した 30 遺伝子に対して、ネットワーク解析を行い、3つのネットワークが抽出された。そのうち、胃高分化型腺癌で発現上昇がないものは NKX2-1、SFTPb、SFTPC、SCGB3A2 を含むネットワークのみであった。NKX2-1、SFTPb、SFTPC、SCGB3A2 はそれぞれ正常粘膜と比較して、発現量の差 ( $\log_2$  換算) が 3.31 倍、5.3 倍、4.37 倍、3.77 倍であった。このうち、SFTPb、SCGB3A2 は全ての症例において腫瘍部で正常粘膜より発現が上昇していることが確認された。
5. SFTPb、SCGB3A2 に加えて、すべての症例において正常粘膜と比較して腫瘍部で発現上昇していた SIX1、ASB4 の抗体を用いて免疫組織学的評価を行った。SFTPb ( $P$

<0.001) と SIX1 ( $P<0.001$ ) においては腫瘍部で有意な染色が認められた。SCGB3A2、ASB4 の有用性は確認できなかった。

以上、本論文は胃底腺型胃癌に対する網羅的な遺伝子発現解析を初めて行い、胃底腺型胃癌の遺伝子発現プロファイルを明らかにした。また、SFTPB、SIX1 が胃底腺型胃癌に有用な分子マーカーである可能性を初めて示した。本研究は、胃底腺型胃癌の発癌機序の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。