

審査の結果の要旨

氏名 深澤 京

本研究は、高悪性度胃癌の代表である AFP 産生胃癌の個別化医療の推進、最適な治療戦略確立を目指すため、この癌に特徴的な免疫回避機構の解明と新たな治療標的分子の探索を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 2000 年から 2015 年の間に東京大学医学部附属病院で切除された胃癌症例のうち AFP 産生胃癌 45 例、EBV 関連胃癌 44 例、MSI 胃癌 57 例、diffuse-type 胃癌 45 例、intestinal-type 胃癌 54 例の合計 245 例を用いて HLA-G、HLA classI、PD-L1 の免疫染色を行った。免疫染色で発現を検討した結果、AFP 産生胃癌の 76% に HLA-G 高発現がみられ、対照群と比較して AFP 産生胃癌が有意に高頻度であった。また、HLA-G 高発現は胃癌の全生存期間において有意に予後不良であったが、AFP 産生胃癌に限っては予後に有意な差はみられなかった。HLA-G に加え、HLA classI 発現低下は AFP 産生胃癌症例の 76% にみられ、他のいずれの対照群と比較しても有意に高頻度であった。さらに、EBV 関連胃癌群と MSI 胃癌群では既報と同様に PD-L1 発現が高頻度であったが、AFP 産生胃癌群でもこの 2 群に次いで高い頻度で PD-L1 発現がみられた。AFP 産生胃癌では、様々な免疫回避戦略を駆使していることが窺われた。
2. 上記の合計 245 例の臨床検体で、FGFR3 および HER2 の免疫染色を行った。FGFR3 の免疫染色では、AFP 産生胃癌の 24% に FGFR3 高発現が認められ、すべての対照群と比較して有意に高い頻度であった。胃癌、特に AFP 産生胃癌においては、FGFR3 高発現が予後に有意な影響を与えるものではなかった。また、HER2 テストでは、AFP 産生胃癌の 60% が HER2 陽性と高い頻度を示した。FGFR3 高発現症例では有意に HER2 陽性症例が多いことが特徴であった。
3. FGFR3 高発現の機序として遺伝子増幅の可能性を考え、FISH による解析を行ったが、高発現例においても FGFR3 遺伝子増幅はみられなかった。
4. 胃癌細胞株に対する FGFR 阻害薬や siRNA による FGFR3 発現抑制実験では、FGFR 阻害薬投与で一部の AFP 産生胃癌細胞株に細胞占有面積率の有意な減少が認められたが、siRNA による FGFR3 ノックダウンでは、対照群と比較して細胞占有面積率に有意な差はみられず、FGFR3 の増殖能における影響は限定的であることが示唆された。

以上、本論文は AFP 産生胃癌に特徴的に発現している、HLA-G や FGFR3 をはじめとした分子に関して検討を行い、この癌の特性を明らかにした。本研究は AFP 産生胃癌のみならず、広く胃癌の診断や治療にも貢献するものと考えられる。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。