

Tumor progression by epithelial-mesenchymal transition in ARID1A- and SMARCA4-aberrant solid-type poorly differentiated gastric adenocarcinoma

佐々木, 泰介

<https://hdl.handle.net/2324/4784523>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	佐々木 泰介
論文名	Tumor progression by epithelial-mesenchymal transition in ARID1A- and SMARCA4-aberrant solid-type poorly differentiated gastric adenocarcinoma
論文調査委員	主査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 中川 尚志

論文審査の結果の要旨

胃の充実型低分化腺癌 [solid-type poorly differentiated adenocarcinoma (PDA)]は、マイクロサテライト不安定性 (MSI)やSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の異常を伴うことが多い。これまでの研究では、ARID1AとSMARCA4の発現異常が間葉系移行を誘導することが示されていた。申請者らは、solid-type PDAのうち、原発巣51例と転移リンパ節209個について、SWI/SNF複合体サブユニット (ARID1A, SMARCA4, SMARCB1, SMARCC2)と上皮間葉転換 [epithelial-mesenchymal transition (EMT)]マーカー (E-cadherin, β -catenin, Snail)の発現を解析した。また、非充実型低分化腺癌 (non-solid-type PDA)の40例をステージマッチした対照群として解析した。ARID1A (39%)とSMARCA4 (49%)の発現異常は、non-solid-type PDAよりもsolid-type PDAに多く見られた (ARID1A, $P=0.0049$; SMARCA4, $P<0.0001$)。Solid-type PDAのARID1A発現異常を伴う群は、対応するARID1A発現が保持されている群に比べて、全生存期間および無増悪生存期間が有意に長かった (それぞれ $P=0.0405$, $P=0.0296$)。また、solid-type PDAの原発部位および転移リンパ節のARID1A発現異常を伴う群では、間葉転換を誘導するEMT因子の発現が、ARID1A発現保持された対応する群よりも少なかった (E-cadherin: 原発部位 $P=0.0341$ 、リンパ節 $P<0.0001$ 、 β -catenin: 原発部位 $P=0.0293$ 、リンパ節 $P=0.0010$ 、Snail: 原発部位 $P=0.0169$ 、リンパ節 $P=0.0828$)。さらに、TNM分類のN3は、solid-type PDAのARID1A発現が保持されている群で、対応するARID1A発現異常群よりも多く観察された ($P=0.0288$)。予後良好なARID1A発現異常群では間葉転換が誘導されておらず、EMTにおける上皮性の維持がsolid-type PDAにおける低い腫瘍侵襲性という点で重要な役割を果たしていると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。