



PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2021-12-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 仲野, 宏 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000359

論文内容要旨

しめい 氏名	なかの ひろし 仲野 宏
学位論文題名	PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms (EBV 関連胃癌における PD-L1 高発現は、 特徴的なゲノムもしくはエピゲノム異常により引き起こされる)
<p>胃癌の約 10%を占める EBV 関連胃癌では ARID1A や PIK3CA 遺伝子変異、さらに CD274(PD-L1) を含む 9p24 領域の増幅といった特徴的なゲノム異常を認める。また、EBV 関連胃癌は DNA プロモーターの高メチル化やリン酸化といったエピゲノム異常も伴うことから、EBV 関連胃癌には特異的な遺伝子発現の制御機構が存在することが近年の研究で明らかになってきた。</p> <p>今回我々は EBV 関連胃癌における PD-L1 発現を司る機序の解明を試みた。本研究では、まず、当科で手術を行った胃癌切除検体 401 例における PD-L1 発現を免疫染色にて評価し、EBV 関連胃癌は PD-L1 高発現群と中～低発現群とに大別され、PD-L1 高発現群では腫瘍の CD8 陽性リンパ球浸潤と相関を示さないのに対し、中～低発現群ではそれと正の相関を示すことを見出した。TCGA データベースを用いた同様の解析にて、EBV 関連胃癌の CD274 (PD-L1) 高発現群は我々の検体解析同様にリンパ球浸潤と相関せず CD274 遺伝子の増幅に伴うゲノム異常が起因となることが確認された。一方、CD274 中～低発現群はリンパ球浸潤、さらには IFN-γ 発現と正の相関を示すことを見出した。ここで我々は EBV の non-coding RNA がもたらすエピゲノム異常である IRF3 のリン酸化に伴う IFN 発現制御に着目したところ、EBV 関連胃癌にて IRF3 は活性化されており IFN-γ 発現、さらに CD274 発現と正の相関を示すことを見出した。当科の胃癌切除検体においても、IRF3 の活性化が EBV 関連胃癌で特異的に起きていることが免疫染色にて確認された。</p> <p>以上より、EBV 関連胃癌における PD-L1 高発現の機序として、CD274 遺伝子増幅に伴う PD-L1 発現というゲノム異常と EBV 感染に伴う IRF3 活性化を介した PD-L1 発現というエピゲノム異常の 2 つが存在することが明らかとなった。</p>	

学位論文審査結果報告書

令和3年8月11日

大学院医学研究科長殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 仲野 宏

学位論文題名

PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms

(EBV 関連胃癌における PD-L1 高発現は、特徴的なゲノムもしくはエピゲノム異常により引き起こされる)

本研究は、胃癌の約 10%を占める、Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連胃癌

における PD-L1 発現の機序につき検討したものである。胃癌 401 例における免疫染色により、EBV 関連胃癌では非関連胃癌よりも PD-L1 発現が高いことを示し、さらにこれを TCGA データベースにより裏付けるとともに、一部の高発現の例では *CD274* 遺伝子の局所的増幅によることも示している。一方、*CD274* 遺伝子増幅によらない PD-L1 中～低発現の EBV 関連胃癌では、CD8 陽性リンパ球浸潤が見られること、PD-L1 発現は CD8 陽性リンパ球浸潤、さらには IRF3 活性化を介した IFN- γ 発現と正の相関があることを主に TCGA データベースの解析により示すとともに、免疫染色により EBV 関連胃癌では非関連胃癌に比べて IRF3 シグネチャーがより発現していることも見出した。

これらの結果から、EBV 関連胃癌における PD-L1 高発現の機序として、*CD274* 遺伝子増幅に伴う PD-L1 発現というゲノム異常と、EBV 感染による IRF3 活性化を介した PD-L1 発現というエピゲノム異常の 2 つが存在することが明らかとなった。抗 PD-1 抗体薬は胃癌の臨床においても既に用いられており、EBV 関連胃癌が腫瘍免疫を回避するに至る機構を解明したことは EBV 関連胃癌におけるバイオマーカーの開発につながる、臨床的意義のある研究である。

申請者は令和3年7月15日に開催された審査会において研究内容を明確に示すとともに、審査員の質疑にも概ね的確に答弁した。また、審査員の助言に従い、その後論文が修正された。これらのことから、本論文は学位授与に値するものと判断した。

論文審査委員 主査 室野重之

副査 添田 周

副査 石岡 賢