

広仁会賞 第36回 向井 正一郎

題 名 : Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer

(胃癌における PCDHB9 高発現は腹膜播種を促進させ予後と相関する)

発表誌 : Journal of Pathology, 2017, 243, 100-110

要旨 :

胃癌は最も予後の悪い消化管癌の一つであり、新規診断・治療標的を同定することは急務である。本研究では CAST 法と呼ばれる網羅的遺伝子解析法を用いて胃癌特異的に発現するタンパク質である PCDHB9 (protocadherin B9) に着目し、胃癌における発現・機能解析を行った。

まず PCDHB9 の polyclonal 抗体を作成し、発現ベクターそして強制発現株を樹立した。蛍光二重免疫染色では強制発現株の細胞膜への局在を確認した。胃癌切除症例を用いた免疫染色による検討は、胃癌切除組織173例中62例 (36%) で PCDHB9 陽性であった。陽性例と陰性例では予後に有意な差は認めなかったが、臨床病理学的因子との関連においては進行度、腸型粘液形質、リンパ管浸潤と相関していた。腸型粘液形質を有する胃癌症例における検討では、86例中46例 (54%) で PCDHB9 陽性であり、陽性例は陰性例に比べ有意に予後不良であった (Hiroshima cohort)。一方、mRNA レベルでの PCDHB9 の発現と予後、そして臨床病理学的因子との関連においては (Yokohama cohort)、陽性例は陰性例に比べ有意に予後不良であり、臨床病理学的因子との関連においては進行度、腸型粘液形質と相関していた。腸型粘液形質を有する胃癌症例における検討では、Hiroshima cohort と同じく陽性例は陰性例に比べて有意に予後不良であった。

PCDHB9 の発現株と empty vector 導入株とを用いて PCDHB9 の機能解析を行ったところ、PCDHB9 の発現は増殖能との有意な関連は認めなかったが、接着能との有意な関連を示した。マイクロアレイによる解析では PCDHB9 強制発現では下流経路の integrin 発現が更新しており、PCDHB9 は integrin の発現上昇を介して細胞接着能を亢進させると考えられた。マウス腹膜播種モデルを用いた検討では、PCDHB9 の発現を低下させると腫瘍重量が減少し予後も改善した。このことから、PCDHB9 は腫瘍の播種を促進させ予後の増悪に関連することが分かった。以上のことから、PCDHB9 は胃癌の新規診断・治療標的となる可能性が示唆された。