

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 井上博之

主論文 1編

Functions and Clinical Significance of CACNA2D1 in Gastric Cancer.

Annals of Surgical Oncology; Online ahead of print

## 審査結果の要旨

イオン輸送体は細胞生命の機能維持に重要な役割を有しており、近年の研究から、癌の治療標的としても注目されている。申請者らの教室では、消化器癌において、様々なイオン輸送体の発現と癌の制御に焦点をあてた研究を行っており、種々の消化器癌に対する診断・治療への応用を試みている。これまで胃癌に関しては、LRRC8A (Gastric Cancer 2021)や ATP1A1 (Gastric Cancer 2021)などのイオン輸送体をコードする遺伝子について、細胞株を用いた実験によって腫瘍細胞に対する機能解析を行うとともに、免疫組織化学的染色を用いて胃癌患者に対しての発現解析を行ってきた。

今回、申請者らは電位依存性カルシウムチャネルの  $\alpha 2\delta$  サブユニットをコードする遺伝子の一つであり、卵巣癌や肺癌で **oncogene** としての報告が存在する CACNA2D1 に注目し、胃癌における CACNA2D1 の機能と役割の解析、および CACNA2D1 の阻害薬であるアムロジピンの胃癌治療における有効性を評価することを目的とした。まず、CACNA2D1 の発現の高い胃癌細胞株である MKN7 と HGC27 において、CACNA2D1 を knockdown したところ、細胞増殖、遊走能、浸潤能が抑制され、アポトーシスが誘導された。また、CACNA2D1 の発現が低い胃癌細胞株の MKN45 と NUGC4 を用いて CACNA2D1 を overexpression すると、細胞増殖、遊走能、浸潤能が亢進した。詳細な分子機構を解明するためにマイクロアレイ解析を行った結果、CACNA2D1 を knockdown した細胞では、p53, BAX, caspase 3 を介したアポトーシスシグナル伝達経路が亢進していることが明らかとなった。さらに申請者らは、胃癌患者において CACNA2D1 の発現レベルが予後にどのような影響を与えるのかについて、免疫組織化学的染色を行い検討した。京都府立医科大学附属病院で 2011 年から 2013 年に胃癌根治手術を行った患者 196 名を対象に解析を行い、CACNA2D1 高発現群は 5 年全生存率および無再発生存率に関して予後不良であり、CACNA2D1 高発現は独立した予後不良因子であることを明らかにした。最後に、CACNA2D1 の阻害薬であるアムロジピンの効果を検討したところ、MKN7 と HGC27 において、アムロジピンはシスプラチンへの上乗せ効果を示した。ヌードマウスに HGC27 を皮下注射し腫瘍モデルを作成してアムロジピンの効果を検討すると、アムロジピン投与群で有意な腫瘍縮小効果が得られた。

以上が本論文の要旨であるが、本論文は胃癌において CACNA2D1 がアポトーシスシグナル伝達経路を介して腫瘍増殖を制御していることを示し、CACNA2D1 が胃癌増殖のバイオマーカーとして、また胃癌の治療標的としての可能性があることが示唆された点において、医学上価値ある研究と認める。

令和 4 年 11 月 17 日

審査委員 教授 奥 田 司 印

審査委員 教授 黒 田 純 也 印

審査委員 教授 加 藤 則 人 印