

（様式6-A）（Form6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Seded Baatar 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 High RAD18 expression is associated with disease progression and poor prognosis in patients with gastric cancer  
(胃癌患者においてRAD18の高発現は疾患の進行および予後不良と関連する)  
Annals of Surgical Oncology 27: 4360-4368, 2020  
Seded Baatar, Tuya Bai, Takehiko Yokobori, Navchaa Gombodorj,  
Nobuhiro Nakazawa, Yasunari Ubukata, Akiharu Kimura, Norimichi Kogure,  
Akihiko Sano, Makoto Sohda, Makoto Sakai, Amartuvshin Tumenjargal,  
Kyoichi Ogata, Hiroyuki Kuwano, Ken Shirabe, Hiroshi Saeki

論文の要旨及び判定理由

RAD18は癌および正常組織の双方でモノユビキチン化PCNA (mUB-PCNA)を誘導し、DNA修復に重要な役割を果たす。胃癌におけるRAD18発現の意義を検討した報告はない。本研究は、胃癌におけるRAD18の機能を明らかにすることを目的とした。

胃癌切除検体96例を用いて、RAD18の免疫組織化学染色を行った。また、4種類の胃癌細胞株 (MKN7, MKN74, MKN45, GCIY) でRAD18抑制株を作成し、RAD18発現が増殖能、浸潤能、シスプラチン感受性に与える影響を解析した。

免疫染色における検討では、RAD18は胃癌において核に存在し、正常組織と比較して高発現していた。RAD18高発現はリンパ節転移 ( $p=0.0001$ )、リンパ管侵襲 ( $p=0.0255$ )、静脈侵襲 ( $p=0.0001$ )、再発 ( $p=0.028$ )、ステージ ( $p=0.0253$ )と関連していた。RAD18高発現群は、RAD18低発現群と比較し全生存率 ( $p=0.0061$ )、無再発生存率 ( $p=0.035$ )ともに不良であった。胃癌細胞株による検討では、siRNAによるRAD18抑制により増殖能、浸潤能が低下し、mUB-PCNAの抑制が誘導されてシスプラチンへの感受性が上昇した。

DNAの損傷は環境要因や内因性の細胞内代謝によって引き起こされるが、細胞は致命的なDNA損傷下においても生存できるようDNA修復メカニズムを獲得している。mUB-PCNAは様々なDNAポリメラーゼと共に損傷乗り換えDNA合成に関与しており、DNA複製後修復を開始する重要な役割を有する。癌研究において、mUB-PCNAは化学療法により生じたDNA損傷の修復に対して重要である。本研究では、RAD18を抑制した胃癌細胞株においてシスプラチン処理によりmUB-PCNAの発現が減少し、DNA損傷マーカーであるリン酸化H2A.Xが上昇していた。これらの知見から、RAD18はDNA修復における重要な役割を構成している可能性が示され、化学療法感受性を上昇させるための治療標的となり得ることが示唆された。

RAD18発現は胃癌において癌進行、予後不良予測マーカーであることが示された。RAD18は、化学療法抵抗性胃癌において、その感受性を上昇させるための新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。

本研究は、今後の胃癌治療の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。  
(令和2年12月16日)