

# 舘祐一 論文内容の要旨

## 主 論 文

Expression of p-STAT3 in human gastric carcinoma:  
Significant correlation in tumour invasion and prognosis  
p-STAT3 のヒト胃癌における発現：  
その腫瘍浸潤と予後における重要な相関について

YUICHI YAKATA, TOSHIYUKI NAKAYAMA, AYUMI YOSHIZAKI,  
TAKAFUMI KUSABA, KENICHIRO INOUE and ICHIRO SEKINE  
舘祐一、中山敏幸、吉崎歩、草場隆史、井上健一郎、関根一郎

掲載雑誌 International Journal of Oncology 2007年掲載予定  
[ページ数 6]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医療科学専攻  
(主任指導教員：関根一郎教授)

## 緒 言

Signal transducer and activator of transcription(STAT)は、サイトカインが制御する転写因子で、細胞増殖や分化に関与し、腫瘍形成や浸潤に関係していることが示唆され、近年特に STAT3 は多くの悪性腫瘍で恒常性に活性化されていることが報告されている。今回我々は、ヒト胃癌組織を用い、活性化 STAT3(p-STAT3)発現と臨床病理学的指標（組織型、深達度、リンパ節転移など）との関係を検討し、さらに、胃癌細胞株や手術凍結標本を用いて、western blot 法による STAT3 や p-STAT3 発現の検討を加え、一部症例の臨床予後と p-STAT3 発現との関係を生存曲線にて検討した。

## 対象と方法

2000 年から 2005 年までに本院及び関連施設で施行されたヒト胃癌手術切除症例 111 例を対象とし、その組織型の内訳は、乳頭型腺癌 6 例、管状腺癌（高分化 20 例、中分化 37 例）、低分化腺癌（充実 10 例、非充実 16 例）、印環細胞癌 17 例、粘液癌 5 例であった。その平均年齢は 68.9 歳（範囲：38-89）、男女比は 57:43 であった。腺癌における p-STAT3 発現と臨床病理学的指標（組織型、リンパ節転移、リンパ管侵襲、脈管侵襲）について検討した。なお、p-STAT3 発現の判定は 2 分類（陽性、陰性）とし、その基準は腫瘍細胞全体に占める p-STAT3 陽性細胞の割合が 0-10%:陰性、10%を越えるもの：陽性と判定した。また、4 例のヒト胃癌手術切除標本と 2 系統のヒト胃癌細胞株（MKN-28、SCH）を用いて、Western blot 法にて p-STAT3 発現を検討し、さらに免疫染色での p-STAT3 発現とその症例の臨床予後との関係を生存曲線にて検討した。

## 結 果

性別、年齢と p-STAT3 発現に相関性は得られなかった。腺腫 10 例中 0 例(0%)、腺癌の 111 例中 56 例(50.5%)に p-STAT3 発現が認められた。腺癌 111 例における p-STAT3 発現は、深達度(p<0.01)、リンパ節転移の有無(p<0.005)、リンパ管浸襲(p<0.005)、静脈浸襲(p<0.001)において相関が認められた。同様に、胃癌の間質量や浸潤様式 (INF)、組織型(分化度)と p-STAT3 発現との関係を検討したが相関は認められなかった。

2 系統のヒト胃癌培養細胞株(MKN-28、SCH)を用いて、Western blot 法にて、STAT3、p-STAT3 発現を検討した。STAT3 発現は両株で発現が認められた。p-STAT3 発現は、IFN $\alpha$  刺激を加えると両株で強い発現が得られたが、IFN $\alpha$  刺激がない状態では極めて弱い発現しかみられなかった。

4 例のヒト胃癌手術切除標本と同 4 例の正常部胃粘膜を用いて、Western blot 法にて、STAT3、p-STAT3 発現を検討した。STAT3 発現は全症例で多少強弱はあるものの発現を認めた。p-STAT3 発現も同様にほぼ全症例での発現が得られたが、正常粘膜部の発現量は腫瘍部のそれと比較しいずれも弱い発現であった。

さらに、生存率の差の検定において、p-STAT3 の陰性例と陽性例の間に優位の相関(p=0.017)が得られた。

## 考 察

ヒト胃癌において、p-STAT3 発現と腫瘍浸潤の深さに相関性が確認されたのは、今回が初めてで、これは腫瘍浸潤が強いほど、STAT3 の活性化が強いことを示唆している。さらに p-STAT3 と脈管侵襲、リンパ節転移とも相関性が認められ、これは腫瘍の脈管侵襲、リンパ節転移が強いほど、STAT3 の活性化が強いことを示唆するものと考えられた。これらのことは、p-STAT3 発現がヒト胃癌での浸潤や転移における重要な因子の一つと考えられる大きな根拠となっている。現在 STAT signaling pathway の解明が成されつつあり、STAT3 の活性化は腫瘍形成や浸潤、転移に関与し、VEGF(vascular endothelial growth factor:血管内皮成長因子)、cyclin D1 や c-myc などの核内転写活性が増加し、血管新生、細胞周期制御、細胞生存への影響等のメカニズムが想定されている。今後、この STAT signaling pathway のさらなる解明により、この伝達経路を目標にした化学療法や遺伝子治療(分子標的学的治療)の開発起点として有用であると考えられる。