

草場隆史 論文内容の要旨

主 論 文

Expression of p-STAT3 in human colorectal adenocarcinoma and adenoma; correlation with clinicopathological factors

p-STAT3 のヒト大腸腫瘍における発現；臨床病理学的因子における検討

草場隆史、中山敏幸、山住和之、舘祐一、吉崎歩、永安武、関根一郎

Journal of Clinical Pathology 58(8):833-838, 2005

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：永安 武教授)

【緒言】

Signal transducer and activator of transcription (STAT)は、サイトカインが調節する転写因子で、細胞増殖や分化に関与している。また、近年、STAT signaling pathwayは腫瘍形成や浸潤に関与していることが示唆されている。特に、STAT3 は、肺癌・乳癌・多発性骨髄腫など多くの悪性腫瘍で恒常的に活性化されていることが知られている。しかし、消化管悪性腫瘍における STAT3 発現の検討はなされていない。今回、ヒト大腸腫瘍組織を用い、活性型 STAT3(p-STAT3)発現と組織型・浸達度・リンパ節転移などの臨床病理学的指標との関係を検討した。

【対象と方法】

2000 年から 2004 年に本院で施行されたヒト大腸腫瘍手術切除症例 139 例を対象とし、組織型は腺腫 44 例、腺癌 95 例であった。腺癌症例の平均年齢は 65.6 歳(範囲：32～87)、男女比 52：43、原発部位は上行結腸 15 例、横行結腸 19 例、下行結腸 7 例、S 状結腸 27 例、直腸 24 例、分化度は高分化型 45 例、中分化型 41 例、低分化型 3 例、粘液癌 6 例であった。腺癌における p-STAT3 発現と臨床病理学的指標（組織型・深達度・リンパ節転移・リンパ管浸襲・脈管浸襲）について検討した。なお、p-STAT3 発現の分類は 2 分類（陽性・陰性）とし、その判定基準は腫瘍細胞全体に占める p-STAT3 陽性細胞の割合が 0-15%；陰性、15%以上；陽性と判定した。

また、6 例のヒト大腸癌手術切除標本と 2 系統のヒト大腸癌培養細胞株(Colo320DM、DLD-1)を用いて、Western blot 法にて p-STAT3 発現を検討した。

【結果】

性別、年齢、原発部位と p-STAT3 発現に相関性は得られなかった。腺腫の 44 例中 8 例(18.2%)、腺癌の 95 例中 69 例(72.6%)において p-STAT3 発現が認められ、腺癌での p-STAT3 発現率が高く、また統計学的にも有意差 ($p<0.001$) が得られた。

また腺癌 95 例における p-STAT3 発現は、深達度($p<0.01$)、静脈浸襲($p<0.05$)、リンパ節転移($p<0.05$)、Dukes 分類($p<0.001$)で相関性が得られた。組織型、リンパ管侵襲と p-STAT3 発現に相関性は得られなかった。

6 例のヒト大腸癌手術切除標本と 2 例の正常大腸粘膜を用いて、Western blot 法にて p-STAT3 発現を検討した。STAT 3 発現は全症例で同程度の発現量が得られた。p-STAT3 発現も同様に全症例での発現が得られたが、2 例の正常粘膜の発現量は他の大腸腺癌と比較し弱い発現であった。

2 系統のヒト大腸癌培養細胞株(Colo320DM、DLD-1)を用いて、Western blot 法にて 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、インターフェロン α 刺激を加えると両株で発現を得られたが、インターフェロン α 刺激がない状態では DLD-1 株でのみ発現が認められた。

【考察】

ヒト大腸腺癌において、p-STAT3 発現と腫瘍浸潤の深さに相関性が確認された初めての報告である。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と考えられた。さらに p-STAT3 発現と静脈浸襲、リンパ節転移とも相関性が認められ、腫瘍浸潤・転移が強いほど、STAT3 の活性化が強いことも考えられた。これらのことから、p-STAT3 発現がヒト大腸腺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。現在、STAT signaling pathway の完全な解明はなされていないが、STAT3 の活性化は腫瘍形成や浸潤、転移に関与し、さらには VEGF (血管内皮成長因子 vascular endothelial growth factor)、cyclin D1、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、細胞生存へ影響するのではないかと考えられる。今後、この STAT signaling pathway の解明は、この伝達経路を目標とした化学療法や遺伝子療法の開発の起点として有用と考えられる。