

氏名	かわ だ ま ゆ み 河 田 真 由 美
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3014 号
学位授与の日付	平 成 18 年 7 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	STAT3 activation is involved in nuclear accumulation of β -catenin in colorectal cancer (大腸癌において STAT3 の活性化が β -カテニンの核内集積に関与する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 坂 井 義 治 教 授 松 田 道 行 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

APC (adenomatous polyposis coli) 遺伝子の変異は、家族性大腸腺腫症の原因であり、またヒト散发性大腸癌の多くでも見出される。変異 *APC* 遺伝子産物は β -カテニンの分解に関与できないため、過剰な β -カテニンが核内に集積して WNT シグナリング経路が活性化し、大腸における多段階発癌の最初のステップが始まると考えられている。しかしこれまで、癌細胞において β -カテニンが膜や細胞質から核内に移行・集積するしくみについては十分に明らかにされていない。近年、大腸癌の中心部では β -カテニンの核内集積が乏しい一方、癌の辺縁浸潤部では β -カテニンの核内集積が強く見られるとの報告がなされた。また一部のプロスタグランジンが、大腸癌細胞における β -カテニンの核内集積に関わるとの報告もなされた。そこで、癌組織の辺縁浸潤部でサイトカインなどの何らかの細胞外因子が多く分泌され、癌細胞内の β -カテニンの核内集積に影響を与えるとの仮説をたてた。今回の研究ではその一環として、種々のサイトカイン・シグナルを細胞内で伝達する STAT3 (signal transduction and activator of transcription 3) が β -カテニンの核内集積に果たす役割について考察を加えることにした。まず大腸癌臨床検体90例を用いた免疫組織染色により、90症例中40症例(44.4%)で、主に癌組織の辺縁浸潤部で p-STAT3 (活性化型 STAT3) が核内に存在していた。また63症例(70.0%)で、やはり癌組織の辺縁浸潤部で β -カテニンが核内に存在していた。興味深いことに、p-STAT3が核内に存在していた40症例のうち37症例(92.5%)で β -カテニンも同時に核内に存在しており、両者の共存には有意な相関が認められた ($P < 0.01$)。さらにこれら p-STAT3 と β -カテニンが核内に共存する症例は、その他の症例と比べて生存率が有意に悪かった ($P < 0.01$)。これらの結果から、STAT3 の活性化が β -カテニンの核内集積に影響を及ぼしている可能性が示唆された。そのため引き続いて大腸癌細胞 SW480 に対して、ドミナント変異型 STAT3 または Janus kinase 阻害剤 (AG490) 投与による STAT3 の阻害を試みた。その結果、いずれの方法でも STAT3 の阻害により β -カテニンが核から細胞質または膜に移行することを確認した。さらに β -カテニンを介する WNT シグナリング経路が STAT3 の影響を受けているか否かを検討するために、Tcf レポーター・アッセイを行った。その結果 STAT3 の阻害群では非阻害群に比べ、ドミナント変異型 STAT3 により56.0%、AG490 により67.0%とレポーター活性の有意な低下を認めた ($P < 0.05$)。さらに STAT3 活性を48時間阻害すると、SW480 細胞の数は非阻害群に比べ、ドミナント変異型 STAT3 により53.3%、AG490 により44.0%と有意に減少した ($P < 0.05$)。以上の結果から、ヒト大腸癌において STAT3 の活性化が、 β -カテニンの核内集積を介して WNT シグナリング経路に対して影響を及ぼし、癌細胞の動態に深く関わっているものと思われた。今後、STAT3 の活性を制御する細胞外因子の同定等を通じて、新規大腸癌治療法の開発に結びつく可能性があると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究で申請者は、種々のサイトカイン・シグナルを細胞内で伝達する STAT3 が β -カテニンの核内集積および WNT シグナリング経路に及ぼす影響について、ヒト大腸癌組織およびヒト大腸癌細胞株を用いて検討した。

本研究では、まず大腸癌臨床検体の免疫組織染色により癌組織の主に辺縁浸潤部で p-STAT3 と β -カテニンが核内に存在することを示し、両者の共存に有意な相関を認めた。さらにこれら p-STAT3 と β -カテニンが核内に共存する症例は、その他の症例と比べて生存率が有意に悪かった。これらの結果から、STAT3 の活性化が β -カテニンの核内集積に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

次に大腸癌細胞 SW480 に対して、ドミナント変異型 STAT3 または Janus kinase 阻害剤投与による STAT3 の阻害を試みたところ β -カテニンが核から細胞質または膜に移行することを確認した。さらに Tcf レポーター・アッセイでは、STAT3 の阻害群では非阻害群に比べレポーター活性の有意な低下を認めた。また STAT3 活性を48時間阻害すると、細胞数は非阻害群に比べ有意に減少した。

以上の研究は、ヒト大腸癌において STAT3 の活性化が β -カテニンの核内集積を介して WNT シグナリング経路に対して影響を及ぼし、癌細胞の動態に深く関わっていることを示唆しており、新規大腸癌治療法の開発に寄与する可能性が高い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年7月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。