

氏 名	わた なべ ごう 渡 辺 剛
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1781 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Progression of Esophageal Carcinoma by Loss of EGF-STAT1 Pathway (EGF-STAT1 情報伝達系の喪失による食道癌の進展)
論文調査委員	(主 査) 教 授 武 藤 誠 教 授 伊 藤 嘉 明 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

食道扁平上皮癌は難治性消化器癌で治療成績は満足のものではなく、分子生物学的検討に基づいた新たな治療戦略の樹立が望まれる。転写因子 Stat1 は非活性状態で細胞質に局在し、種々のサイトカインによってリン酸化・活性化され核移行する転写因子である。上皮増殖因子 (EGF) による増殖抑制を示す扁平上皮癌細胞株 A431 細胞において、EGF 刺激による Stat1 の活性化がその増殖抑制に重要な役割を果たしていることが報告された。EGF は、唾液、ヒトミルクに多量に含有されているサイトカインであり、食道粘膜は生理学的に高濃度の EGF の暴露を受けている組織である。以上の背景から、申請者は、EGF 刺激による食道癌細胞及び食道正常粘膜細胞における Stat1 の活性化と増殖に及ぼす影響との関連性とその臨床学的意義の解明を目的とした。

1. EGF による食道扁平上皮癌細胞株における増殖に及ぼす影響と Stat1 の活性化の有無。
2. Stat1 の標的遺伝子の 1 つである CDK インヒビター p21 の発現誘導の有無。
3. Explant 培養を用いたヒト正常食道粘膜細胞における、EGF による Stat1 の活性化の有無と正常食道粘膜における Stat1 及び Stat3 の免疫染色学的検討。
4. EGF-Stat1 情報伝達系保持の有無による食道癌細胞株を用いた術後生存率の検討。

当科にて樹立した食道扁平上皮癌細胞株 (KYSE シリーズ) 30 株を用い、EGF 刺激による増殖に及ぼす影響を検討したところ、3 株 (KYSE 520, 590, 1860) に EGF 刺激にて強い増殖抑制を認めた。この 3 株においては、ゲルシフトアッセイ、ウェスタンブロットと免疫細胞染色により、Stat1 の EGF による活性化を確認した。強い増殖抑制を示さなかった他の食道癌細胞においては Stat1 の活性化は認めなかった。その 3 株において、Stat1 の標的遺伝子である CDK インヒビター p21 の EGF 刺激による強い発現誘導を認めた。EGF-Stat1 情報伝達系が増殖抑制系で有ることを考慮すると、細胞株樹立において、癌細胞が獲得した伝達系であるとは考えにくい。そこで、正常食道粘膜細胞における EGF-Stat1 情報伝達系の有無を検討する目的で、explant 培養法を用い、食道正常粘膜細胞における EGF による Stat の活性化を検討した。Explant した組織よりはみ出し始めた小型細胞において EGF 刺激による Stat1 及び Stat3 の核移行像を認め、EGF-Stat 情報伝達が食道正常細胞にも保存されていることが確認された。さらに、免疫組織学的検討から正常食道組織において、扁平上皮の基底層に Stat1 及び Stat3 の核濃染像を有する細胞を認め、Stat1 及び Stat3 が活性化されていることが示唆された。最後に、食道癌細胞株が樹立できた食道癌症例は予後不良であることを当教室より報告しているが、検討した細胞株において、EGF-Stat1 情報伝達系を有する食道癌細胞株の 3 症例は予後が良好であった。以上の結果は、EGF-Stat1 情報伝達系が正常細胞からの癌細胞への lineage を初めて明らかにした。さらに、多数の食道扁平上皮癌細胞においてその情報伝達系の喪失が認められ、その喪失と悪性度との関連を示唆するものであった。今後、EGF-Stat 情報伝達系の詳細な解明は、食道扁平上皮癌の新たな分子生物学的治療戦略の礎となるのみならず、その細胞内情報伝達系の生物学的意義を明らかにすると考える。

論文審査の結果の要旨

扁平上皮癌細胞株 A431 細胞で EGF により STAT1 が活性化されて核に移行し増殖抑制を来す。EGF は唾液やヒトミルクに多量含まれ、食道は生理的に EGF が暴露されている。申請者は食道癌細胞及び食道正常上皮細胞における EGF-STAT1 情報伝達系の意義の解明を目的として研究した。食道癌細胞株30株中3株で、EGF 添加により強い増殖抑制と STAT1 の活性化と標的遺伝子 p21Waf1 の発現誘導を認めた。以上の3株の由来患者3人の予後は極めて良好であった。Explant 培養法で EGF-STAT 情報伝達系が食道正常上皮細胞に存在することを確認したが、増殖抑制を認めず、免疫組織学的に基底層細胞において STAT1, STAT3 の核への集積を認め、STAT1, STAT3 の活性化能が示唆された。以上、EGF-STAT1 情報伝達系の正常細胞からの癌細胞への lineage を明らかにしたが、正常細胞と癌細胞で増殖に関して表現型が全く異なることが示唆された。大方の食道癌細胞で EGF-STAT1 系が喪失し、悪性化の進展との関連が示唆された。以上の研究は、食道上皮細胞における STAT1 の機能の解明に貢献し、食道癌の病態解明と新たな臨床治療応用に寄与することが多い。

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14年2月27日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための諮問を受け、合格と認められたものである。