

氏 名	かん だ なお き 神 田 直 樹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2845 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 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 is constitutively activated and supports cell survival in association with survivin expression in gastric cancer cells (胃癌細胞では STAT3 が活性化しておりサバイビンの発現と関連して細胞生存に寄与している)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 長 澤 丘 司 教 授 米 原 伸

論 文 内 容 の 要 旨

STAT3 の活性化は様々な腫瘍において報告されている。近年、炎症性 cytokine の刺激で STAT3 の過剰活性化をおこすマウスモデルにおいて高頻度に胃癌が発生することが報告され、*H. pylori* 胃炎からの発癌と STAT3 の過剰活性化の関連が注目されている。このため、本研究ではヒト胃癌において STAT3 が活性化しているか否かを調べ、さらに、STAT3 の胃癌細胞の増殖と apoptosis に与える影響、下流の signal 伝達系について検討した。STAT3 の活性化型とされる Tyr705 リン酸化 STAT3 の免疫染色では、ヒト胃癌臨床検体40例中11例 (27.5%) でリン酸化 STAT3 が胃癌細胞の核に局在しており、約1/4の胃癌で STAT3 が活性化していると考えられた。ヒト胃癌細胞株 AGS, MKN1, MKN7, MKN28, KATOIII, HCG27 においては、KATOIII を除くすべての細胞種で、western blotting で Tyr705 リン酸化 STAT3 の発現が、EMSA では特異的 DNA binding が認められ、STAT3 が活性化していることが確認された。さらに、AGS に dominant-negative STAT3 を transfection すると、cyclin D1, survivin の著明な発現低下を伴う増殖抑制が認められた。AGS, MKN1, MKN7 に JAK inhibitor の AG490 (20, 40 μ M) を添加しても、同様に cyclin D1 と survivin の著明な減少及び濃度依存性の細胞増殖抑制と apoptosis の増加が認められた。STAT3 が up-regulate することが報告されている他の anti-apoptotic molecule の bcl-x, bcl-2, mcl-1 についても STAT3 の阻害による発現の変化を検討したが、bcl-x については MKN1 では STAT3 の阻害で発現減少を認めたものの、AGS, MKN7 ではほとんど変化が認められず、また後2者については検討した cell line では蛋白発現は western blotting で確認できなかった。このため、survivin が STAT3 の anti-apoptosis 効果に主要な役割を果たしている可能性があると考え、AGS に survivin を強制発現させ、AG490 の apoptosis 誘導に与える影響を検討した。その結果、survivin の強制発現により AG490 による apoptosis の誘導は37%抑制された。以上より、一部の胃癌においては STAT3 が constitutive に活性化しており、survivin を介して apoptosis 抑制、細胞増殖に働いていることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

STAT3 の活性化は様々な腫瘍で報告されている。近年、炎症性 cytokine の刺激で STAT3 の過剰活性化をおこすマウスモデルにおいて胃癌が発生することが報告され、胃癌と STAT3 の過剰活性化の関連が注目されている。このため、申請者はヒト胃癌において STAT3 が活性化しているか否かを調べ、さらに、STAT3 signaling の細胞増殖と apoptosis に与える影響、signal 伝達系について検討した。STAT3 の活性化型とされる Tyr705 リン酸化 STAT3 の免疫染色では、胃癌検体40例中11例 (27.5%) でリン酸化 STAT3 が胃癌細胞の核に局在しており、STAT3 が活性化していると考えられた。ヒト胃癌細胞株6種のうち5種で、抗リン酸化 STAT3 抗体を使った western blot および EMSA により、STAT3 が活性化していることが確認された。そして、STAT3 を阻害すると、著明な増殖抑制と apoptosis 誘導が確認された。さらに、STAT3 の阻害により、IAP family の一つ survivin の発現が著明に減少し、また、survivin を強制発現させた細胞では

STAT3 阻害による増殖抑制, apoptosis 誘導が減弱した。このため, 胃癌において, STAT3 signaling が survivin の発現を誘導することにより癌進展に寄与する経路があることが明らかになった。

以上の研究は, 胃癌における STAT3 signaling 異常活性化の意義の解明に貢献し, 新たな胃癌治療の開発に寄与するところが多い。

したがって, 本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお, 本学位授与申請者は, 平成17年2月14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。