

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

白 函 雅 印

**High STMN1 level is associated with chemo-resistance and poor prognosis in gastric cancer patients**

(胃癌におけるSTMN1の高発現は抗癌剤耐性と予後不良に関係する)

(学位論文の要旨)

【背景と目的】 Stathmin1 (STMN1) は細胞質リン酸化タンパクで微小管ダイナミクスを調節する機能を有し、様々な癌で過剰発現し腫瘍マーカー候補、抗癌剤耐性誘導遺伝子、分子標的候補として報告されている。胃癌においてもSTMN1高発現が癌進行、予後不良に関連するとの先行研究もなされているが、根治切除不能症例における発現意義についての検討はない。また、胃癌におけるSTMN1と抗癌剤抵抗性との関連については明らかにされていない。本研究の目的は、手術症例と切除不能症例におけるSTMN1発現の臨床的意義の解明と、細胞実験によりSTMN1と増殖能、抗癌剤感受性の関連を明らかにすることである。

【対象と方法】 本研究では、胃癌検体156症例 (手術症例 n=95, 初診時切除不能症例 n=61) を用いて、STMN1の発現を免疫染色法で評価した。また、胃癌細胞株を用いてsiRNAによりSTMN1抑制実験を行い、機能解析を行った。

【結果】 胃癌156症例のうち、60症例 (38.5%)がSTMN1低発現であり、96症例 (61.5%)が高発現であった。STMN1高発現群、低発現群における生存率を評価した結果、全症例 ( $P=0.0003$ ,  $n=156$ )、手術症例 ( $P=0.0032$ ,  $n=95$ )および切除不能症例( $P=0.0044$ ,  $n=61$ )いずれにおいても、STMN1高発現群は低発現群と比較して有意に予後不良であった。STMN1発現と臨床病理学的因子との関連では、手術症例ではSTMN1高発現群に非治癒切除症例( $P=0.0264$ )と再発症例( $P=0.0001$ )が有意に多く、切除不能胃癌では、STMN1高発現群にclinical stageの進行症例が有意に多く( $P=0.0314$ )、抗癌剤に対するclinical responseが有意に不良( $P=0.0395$ )であった。全症例における予後に対する多変量解析では、STMN1高発現は独立した予後不良因子であった( $RR=2.79$ ,  $95\%CI=1.65-4.91$ ,  $P<0.0001$ )。STMN1発現と化学療法感受性との関連を調べた結果、手術症例( $n=95$ )ではS-1による補助化学療法を施行した患者( $n=35$ )において、STMN1高発現は高い再発率( $P=0.044$ )、予後不良( $P=0.0214$ )に有意に関連した。切除不能症例( $n=61$ )では、paclitaxelを用いて治療した患者( $n=39$ )において、STMN1高発現は不良なclinical response( $P=0.0141$ )と予後不良( $P=0.0082$ )に関連した。胃癌細胞株のSTMN1発現機能解析では、STMN1を抑制した胃癌細胞株の増殖能が低下し、paclitaxel誘導性のapoptosisが増加し、paclitaxelの感受性が増加した( $P<0.05$ )。

【考察】 今回我々は手術症例と切除不能症例に対してのSTMN1の臨床的意義を明らかにした。本研究でSTMN1が胃癌の切除症例と切除不能症例の両方で、予後を予測するマーカーとなる可能性が示された。またSTMN1発現の抑制によりpaclitaxel誘導性のapoptosisが増加しpaclitaxelの感受性が増加しており、切除不能症例ではpaclitaxelを用いて治療した患者においてSTMN1発現が予後不良に関連していた。STMN1はtaxane系抗癌剤に対する治療感受性マーカーとなる可能性が示された。またSTMN1は正常組織に比べ癌で高発現し、抑制する事により癌細胞の増殖が低下することが示された。以上より、癌特異的STMN1を標的とする治療戦略は治療抵抗性胃癌に対する有望な治療ツールとなる可能性が示された。

【結語】 胃癌におけるSTMN1は予後マーカー及び治療ターゲットとなる可能性が示唆された。