

論文審査の結果の要旨

Suppression of STAT5b in pancreatic cancer cells leads to attenuated gemcitabine chemoresistance, adhesion and invasion

ヒト膵癌細胞における STAT5b のゲムシタビン抵抗性, 接着能, 浸潤能への関与

日本医科大学大学院医学研究科 臓器病態制御外科学分野
大学院生 住吉 宏樹

Oncology Reports 35: 3216-3226, 2016 掲載

膵癌では標準治療薬である化学療法剤ゲムシタビンに対する抵抗性が問題となっている。一方、遺伝子の発現を誘導する STAT (signal transducer and activator of transcription) ファミリーのうち STAT5b は固形癌における増殖、アポトーシス、浸潤への関与が報告されているが、膵癌に関する報告は少ない。今回、申請者らはヒト膵癌細胞における STAT5b の発現と生物学的役割、特にゲムシタビン抵抗性への関与を検討した。

8種のヒト膵癌細胞株を用いて RT-PCR、Western Blot 法による STAT5b の発現、confocal analysis、cell fraction を用いた核内、細胞質内発現および免疫沈降法での STAT5b のチロシンリン酸化を検討した。次に、STAT5b の高発現株である PANC-1 を用い、STAT5b shRNA plasmid を stable transfection して clone を作成し、増殖能、ゲムシタビン抵抗性および浸潤能、接着能を評価した。また、STAT5b 低発現株である AsPC-1 および BxPC3 のゲムシタビンに対する抵抗性を PANC-1 と比較し、AsPC-1 の STAT5b overexpression clone を作成し、増殖能、ゲムシタビン抵抗性を検討した。さらにゲムシタビンを投与した浸潤性膵管癌 44 症例を用いて STAT5b の臨床病理学的検討も行った。

全ての細胞株で STAT5b mRNA と同蛋白の発現、STAT5b 高発現株における核内および細胞質内での STAT5b の高発現、およびチロシンリン酸化を認めた。STAT5b shRNA clone は control と比較して増殖能に有意差は認められなかったが、ゲムシタビン投与後では control と比較して生存細胞が有意に減少した。ゲムシタビン投与により STAT5b 低発現株は高発現株と比較して生存細胞数が有意に減少した。一方、STAT5b overexpression clone は control と比較して増殖能に有意差は認めなかったが、ゲムシタビン投与により有意に生存細胞数が増加した。また、STAT5b shRNA clone に対するゲムシタビン投与はアポトーシス関連蛋白である cleaved caspase 3、PARP を高発現させ、抗アポトーシス蛋白である Bcl-xL の発現を抑制した。さらに STAT5b shRNA clone では EGF、PDGF により誘導される浸潤能、細胞外基質に対する接着能が有意に抑制された。臨床病理学的検討では、STAT5b 高発現群と低発現群間で全生存期間の有意差は認められなかったが、STAT5b 高発現群で主膵管内進展陽性率が有意に高かった。

以上より、膵癌において STAT5b の発現と恒常的活性化が確認され、ゲムシタビンに対する感受性、アポトーシス、浸潤、接着への関与が示された。臨床病理学的にも STAT5b の癌浸潤への関与が示され、STAT5b を標的とした膵癌治療が有効である可能性が示唆された。

第二次審査では、STAT5b の発現を変化させた各種細胞における抗癌剤の効果、STAT5b の核内および細胞質内における働きの違いおよびメチレーションとの関係、今後の臨床への応用などについての質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。

本研究は、STAT5b の膵癌での発現、恒常的活性化およびゲムシタビン抵抗性における関与を初めて明らかにしたもので、今後の膵癌治療の発展に寄与するものと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。