

（様式6-A） A-1. 雑誌発表論文による学位申請の場合

白 図雅 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 **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）

British Journal of Cancer 116: 1177-1185, 2017

Tuya Bai, Takehiko Yokobori, Bolag Altan, Munenori Ide, Erito Mochiki, Mitsuhiro Yanai, Akiharu Kimura, Norimichi Kogure, Toru Yanoma, Masaki Suzuki, Pinjie Bao, Kyoichi Kaira, Takayuki Asao, Ayaka Katayama, Tadashi Handa, Navchaa Gombodorj, Masahiko Nishiyama, Tetsunari Oyama, Kyoichi Ogata, and Hiroyuki Kuwano

論文の要旨及び判定理由

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。

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。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（ $P < 0.05$ ）。

今回の検討により、手術症例だけでなく切除不能胃癌においてもSTMN1発現は、胃癌進行、予後、薬剤感受性予測に対する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。さらに抗癌剤治療抵抗性の胃癌患者に対しSTMN1が治療抵抗性克服のための新規分子標的候補となることも期待され、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成30年1月25日）

（様式6, 2頁目）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
腫瘍放射線学分野担任 中野隆史 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
肝胆膵外科学分野担任 調 憲 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
放射線診断核医学分野担任 対馬義人 印

参考論文

1. High expression of carcinoembryonic antigen and telomerase reverse transcriptase in circulating tumor cells is associated with poor clinical response to the immune checkpoint inhibitor nivolumab  
(循環癌細胞におけるCEAとhTRTの高発現は免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブの感受性の低下と関係する)  
Oncology letters 2017 (accepted)  
Bao H, Bai T, Takata K, Yokobori T, Ohnaga T, Hisada T, Maeno T, Bao P, Yoshida T, K umakura Y, Honjo H, Sakai M, Sohda M, Fukuchi M, Altan B, Handa T, Ide M, Miyazaki T, Ogata K, Oyama T, Shimizu K, Mogi A, Asao T, Shirabe K, Kuwano H, and Kaira K
2. Stathmin1 expression is associated with aggressive phenotypes and cancer stem cell marker expression in breast cancer patients  
(乳癌におけるSTMN1発現は進行表現性と癌幹細胞マーカーの発現に関係する)  
International Journal of oncology 51: 781-790, 2017  
Obayashi S, Horiguchi J, Higuchi T, Katayama A, Handa T, Altan B, Bai T, Bao P, Bao H, Yokobori T, Nishiyama M, Oyama T, Kuwano H.
3. High Expression of MRE11–RAD50–NBS1 Is Associated with Poor Prognosis and Chemoresistance in Gastric Cancer  
(胃癌におけるMRE11–RAD50–NBS1の発現は予後不良と抗癌剤耐性に関係する)  
Anticancer Reserch 36 (10): 5237-5247, 2016  
Altan B, Yokobori T, Ide M, Bai T, Yanoma T, KimuraA, Kogure N, Suzuki M, Bao P, Mochiki E, Ogata K, Handa T, Kaira K, Nishiyama M, Asao T, Oyama T, Kuwano H.

(様式6, 3頁目)

4. Nuclear PRMT1 expression is associated with poor prognosis and chemosensitivity in gastric cancer patients

(胃癌における核PRMT1の発現は予後不良と抗癌剤感受性に関連する)

Gastric Cancer 19: 789–797, 2016

Altan B, Yokobori T, Ide E, Mochiki E, Toyomasu Y, Kogure N, Kimura A, Hara K, Bai T, Bao P, Suzuki M, Ogata K, Asao T, Nishiyama M, Oyama T, Kuwano H.

5. Nuclear PROX1 is Associated with Hypoxia-Inducible Factor 1a Expression and Cancer Progression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌における核PROX1はHIF1aの発現および癌進化に関係する)

Annals of Surgical Oncology 22: S1566–S1573, 2015

Yokobori T, Bao P, Fukuchi M, Altan B, Ozawa D, Rokudai S, Bai T, Kumakura Y, Honjo H, Hara K, Sakai M, Sohda M, Miyazaki T, Ide M, Nishiyama M, Oyama T, and Kuwano H,

最終試験の結果の要旨

STMN1のタキサン系薬剤の感受性における意義について および STMN1の正常組織における役割について試問し満足すべき解答を得た。

(平成30年1月25日)

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）

消化管外科学分野担任

桑野博行

印

群馬大学教授（医学系研究科）

腫瘍放射線学分野担任

中野隆史

印

試験科目

主専攻分野

消化管外科学

A

副専攻分野

腫瘍放射線学

A