

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

包 品杰 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 expression is associated with cancer progression and chemo-resistance in lung squamous cell carcinoma

（肺扁平上皮癌におけるSTMN1の発現は予後不良と抗癌剤耐性に関連する）

Annals of surgical oncology 24 (13): 4017- 4024, 2017

Pinjie Bao, Takehiko Yokobori, Bolag Altan, Misaki Iijima, Youko Azuma, Ryoichi Onozato, Toshiki Yajima, Akira Watanabe, Akira Mogi, Kimihiro Shimizu, Toshiteru Nagashima, Yoichi Ohtaki, Kai Obayashi, Seshiru Nakazawa, Tuya Bai, Reika Kawabata-Iwakawa, Takayuki Asao, Kyoichi Kaira, Masahiko Nishiyama, Hiroyuki Kuwano

論文の要旨及び判定理由

肺扁平上皮癌は根治切除後も高率に再発、転移を来す予後不良な疾患であり、抗がん剤感受性予測マーカーや新規治療標的の開発が求められている。スタスミン1（STMN1）は、癌遺伝子候補の1つでありP53, P27Kip1 (P27) およびPI3K/Akt経路により活性が制御されている。STMN1は微小管ダイナミクスを制御する蛋白質で、微小管を不安定化させる機能を有しており、細胞骨格の動態、細胞周期の進行、有糸分裂、および細胞遊走を調節している。

また、微小管作動性のタキサン系抗癌剤感受性との関連も報告されている。今回の研究では肺扁平上皮癌におけるSTMN1発現の臨床学的意義およびタキサン系抗がん剤であるパクリタキセル感受性との関連について検討を行なった。

肺扁平上皮癌切除症例186例における免疫組織学的検討ではSTMN1高発現群の生存期間は低発現群より短かった。予後に対する単変量・多変量解析では、癌部STMN1高発現が独立予後不良因子となった。肺扁平上皮癌細胞株における増殖能と浸潤能については、STMN1抑制群で有意に低下し、逆にアポトーシス誘導は増加した。また、パクリタキセル感受性はSTMN1抑制群で有意に亢進した。公共データベースのRNAシーケンスデータを再解析することで、肺扁平上皮癌においてSTMN1と発現相関のある遺伝子リストを作成した結果、タキサン系抗がん剤感受性を制御することが報告されている、thymidylate synthetase とtubulin alpha 1bを同定することができた。

今回の検討により、肺扁平上皮癌におけるSTMN1発現は、肺扁平上皮癌の進行や予後における有用なバイオマーカーとなりうることが示唆された。さらに既存の抗癌剤に治療抵抗性の患者に対してSTMN1が新たな感受性マーカーおよび新規分子標的治療薬となる可能性があり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成30年2月15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） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
副査	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

参考論文

1. 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が低酸素誘導因子1aの発現と癌進行に関連する）

Ann Surg Oncol (2015) 22:S1566–S1573 (Contribute equal to first author)

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

2. Nuclear PRMT1 expression is associated with poor prognosis and chemo-sensitivity 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. 2016 Jul; 19 (3): 789-97.

Altan B, Yokobori T, Ide M, 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.

3. Stathmin1 expression is associated with aggressive phenotypes and cancer stem cell marker expression in breast cancer patients.

（乳がんにおけるStathmin1の発現が悪性表現性と癌幹細胞マーカーの発現と関連する）

Int J Oncol. 2017 Sep; 51 (3): 781-790.

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.

4. Caspase14 expression is associated with triple negative phenotypes and cancer stem cell marker expression in breast cancer patients

（乳がんにおけるCaspase14の発現が三陰性表現性と癌幹細胞マーカーの発現と関連する）

J Surg Oncol. 2017 Jun 1.

Handa T, Katayama A, Yokobori T, Yamane A, Horiguchi J, Kawabata-Iwakawa R, Rokudai S, Bao P, Gombodorj N, Altan B, Kaira K, Asao T, Kuwano H, Nishiyama M, Oyama T.

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

(胃癌でSTMN1高量が薬剤耐性に関与し予後に影響する)

Br J Cancer. 2017 Apr 25; 116 (9): 1177-1185.

Bai T, Yokobori T, Altan B, Ide M, Mochiki E, Yanai M, Kimura A, Kogure N, Yanoma T, Suzuki M, Bao P, Kaira K, Asao T, Katayama A, Handa T, Gombodorj N, Nishiyama M, Oyama T, Ogata K, Kuwano H.

6. High Expression of MRE11-RAD50-NBS1 is Associated with Poor Prognosis and Chemo-resistance in Gastric Cancer.

(胃癌におけるMRE11-RAD50-NBS1の高発現が予後と薬剤耐性に関与する)

Anticancer Res. 2016 Oct; 36 (10): 5237-5247.

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

7. High expression of nucleobindin 2 is associated with poor prognosis in gastric cancer.

(胃癌におけるnucleobindin 2の高発現が予後に影響する)

Tumour Biol. 2017 Jul; 39 (7): 1010428317703817.

Altan B, Kaira K, Okada S, Saito T, Yamada E, Bao H, Bao P, Takahashi K, Yokobori T, Tetsunari O, Nishiyama M, Yamada M.