

学位論文の内容の要旨

大曾根勝也 印

STMN1 accumulation is associated with dysplastic and neoplastic lesions in patients with ulcerative colitis

(STMN1集積は潰瘍性大腸炎のdysplasia、癌への進展に関連する)

【背景】 持続して大腸粘膜に炎症を起こす潰瘍性大腸炎は、粘膜のdysplasiaだけでなく最終的にはcolitic cancerと呼ばれる大腸癌に進展する可能性が知られている。実臨床においては前癌病変であるdysplasiaが診断された時点で大腸全摘術が検討されるが、慢性炎症を伴う組織検体において組織形態学的にdysplasiaやcolitic cancerを正確に評価することは容易ではないことから、dysplasiaおよびcolitic cancerの診断マーカー開発が潰瘍性大腸炎患者にとって必要とされている。近年、腫瘍抑制因子であるp53タンパクの核内蓄積が潰瘍性大腸炎のdysplasiaやcolitic cancerのバイオマーカーとして有用であることが報告されているが感度、特異度は十分ではない。本研究で着目したStathmin1 (STMN1)は、細胞分裂時の微小管ダイナミクスを制御するタンパクの一つであり、大腸癌を含むさまざまな癌において臓器横断的に過剰発現し新規治療標的候補としても注目されている癌バイオマーカーである。しかし、潰瘍性大腸炎患者におけるdysplasiaおよびcolitic cancerでのSTMN1発現と臨床的特徴との関係を解析した研究はこれまで報告されていない。本研究では潰瘍性大腸炎に合併するdysplasiaおよびcolitic cancerにおけるSTMN1発現の臨床的意義、バイオマーカーとしての可能性を明らかにすることを研究目的とした。

【方法】 dysplasiaまたはcolitic cancerを合併し大腸全摘術を施行された潰瘍性大腸炎患者8症例を対象とした。この切除検体から31病変 (dysplasia 12検体、colitic cancer 11検体)を用いてSTMN1発現、p53発現、Ki-67発現、ミスマッチ修復タンパク発現を免疫染色法で評価した。Dysplasiaやcolitic cancer におけるSTMN1発現とp53発現、ミスマッチ修復タンパク質発現、Ki-67 labeling index、臨床病理学的因子との関係を検討した。

【結果】 STMN1は非癌部の炎症大腸粘膜部では発現を認めず、dysplasiaおよびcolitic cancerの部位でそれぞれ91.7%、100%で発現を認めた。それに対して既存のバイオマーカーであるp53は、非癌部において12.5%で発現し、dysplasiaおよびcolitic cancerでそれぞれ58.3%、63.6%の発現を認めた。dysplasiaとcolitic cancerを合わせた部位での陽性率はSTMN1で95.7%、p53で60.9%であり、STMN1の陽性率は有意に高かった。STMN1高発現検体、低発現検体でのKi-67 labeling indexはそれぞれ33.5%と16.6%でありSTMN1高発現検体は有意にKi-67 labeling indexが高かった。またミスマッチ修復タンパク発現異常を1検体でのみ認めたがSTMN1発現との関連は認めなかった。

【考察】 今回の検討ではSTMN1は非癌部で全く発現を認めず、さらにdysplasia、colitic cancerの診断マーカーとして現在使用されているp53と比較して高率にdysplasiaやcolitic cancerで発現していた。STMN1は既存のマーカーであるp53を凌駕するdysplasia、colitic cancerの診断マーカーとして有望であることが示唆された。潰瘍性大腸炎の生検検体においてp53はさまざまな染色パターンを取ることが報告されているが、STMN1はびまん性に発現することが本検討により明らかとなった。このSTMN1の染色性から手術検体と比較してサンプリングバイアスの生じやすい生検検体であっても、STMN1は高い診断精度、再現性でdysplasia、colitic cancerを診断できるのではと期待される。また、尿管癌患者において血清STMN1濃度が健常ボランティアと比較して上昇することが報告されていることから、STMN1を血液バイオマーカーとして利用することでdysplasiaやcolitic cancerを大腸内視鏡検査を実施することなく低侵襲に診断できるのかについては今後の検討課題として考えている。

【結語】 潰瘍性大腸炎患者生検検体でのSTMN1発現評価はdysplasiaやcolitic cancerを早期に診断可能なバイオマーカーとして有望である。