

氏名	高田 三郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4476 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	STAT3 expression in activating EGFR-driven adenocarcinoma of the lung (活性化EGFR陽性肺腺癌におけるSTAT3の役割)
論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 柳井 広之 准教授 阪口 政清

### 学位論文内容の要旨

細気管支肺胞上皮癌(BAC)パターンは肺腺癌の辺縁(進展部)でしばしば認められるが、その部位における上皮成長因子受容体(EGFR)関連シグナルについて検討した。胸部 CT 上で、すりガラス陰影を伴う肺腺癌の手術検体 50 例中、腫瘍径 1 cm 未満が 6 例、1・2 cm が 18 例、2 cm 以上が 26 例であった。2 cm 以下の小型肺癌 24 例中 9 例が非浸潤型で 15 例が浸潤型であった。免疫組織染色にて EGFR、pAKT、pMAPK は腫瘍の辺縁の BAC パターン部位よりも腫瘍中心部に多く発現していたが( $p < 0.01$ )、pSTAT3 は逆に BAC パターン部位に多く発現していた( $p = 0.017$ )。腫瘍径 2 cm 以下の腫瘍では中心部の pSTAT3 の発現は浸潤型より非浸潤型で多く認められた( $p = 0.005$ )。EGFR 遺伝子変異の有無では pSTAT3 の発現には差は認められなかった。EGFR 遺伝子改変マウスの肺発癌モデルでは、pSTAT3 は腫瘍中心部より辺縁の BAC パターン部位により多く発現しており、2 つの肺癌細胞株 (EGFR 遺伝子変異を有する PC-9、野生型 EGFR 遺伝子変異を有する A549) では JAK2/STAT3 阻害剤(JSI-124)に対して同等の感受性が示された。肺腺癌の進展における STAT3 の役割についてさらなる研究が必要である。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、肺腺癌でしばしば認められる細気管支肺胞上皮癌(BAC)パターンの部位に置ける上皮成長因子受容体 (EGFR) 関連シグナル、特に STAT3 の役割について検討したものである。

申請者らは、肺腺癌の手術検体の免疫組織染色で EGFR、pAKT、pMAPK は腫瘍の中心部に多く発現していたが( $p < 0.01$ )、pSTAT3 は腫瘍辺縁の BAC パターン部位に多く発現していたこと、腫瘍径 2cm 以下の腫瘍では中心部の pSTAT3 の発現は浸潤型より非浸潤型で多く認められることを示した ( $p = 0.005$ )。さらに、EGFR 遺伝子変異の有無では pSTAT3 の発現には差がないことを示した。EGFR 遺伝子改変マウスの発癌モデルにおいても pSTAT3 は腫瘍中心部より辺縁の BAC パターン部位により多く発現することを示した。2 つの細胞株 (EGFR 遺伝子変異を有する PC-9、野生型 EGFR 遺伝子変異を有する A549) では JAK2/STAT3 阻害剤 (JSI-124) に対して同等の感受性があることを示した。これらの知見は肺腺癌の進展における STAT3 の役割を明らかにしたものであり、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。