［課程－２］

審査の結果の要旨

氏名　宮川　仁平

本研究は細胞分裂における姉妹染色分体の接着に関与するコヒーシン複合体の構成タンパクである Stromal antigen 2 (STAG2)発現喪失の尿路上皮癌における機能的意義を解明するため、上部尿路癌の臨床検体における STAG2 発現喪失の臨床病理学的特徴および生存率への影響を検討し、同じ尿路上皮癌である膀胱癌細胞株に用いて siRNA により *STAG2* をノックダウンして増殖能や p53 経路との関連を評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. 上部尿路癌において、STAG2 発現喪失は乳頭状・低異型度・非浸潤癌に多くみられ、Ki-67 低値および p53 正常パターンと相関することを示した。全症例においては STAG2 発現喪失群で生存率が高い傾向を認めたが統計学的有意差は認めなかった。Ki-67 低値群または p53 正常パターン群においては STAG2 発現喪失群の生存率が高く、Ki-67 高値群または p53 変異パターン群においては STAG2 発現喪失群の生存率が低く、STAG2 発現喪失と Ki-67 または p53 パターンとの間に交互作用を認めた。
2. STAG2 発現喪失群は正常群と比較して Ki-67 陽性率が有意に低値であった。また、STAG2 発現喪失の有無と p53 パターンとで 4 群に分割したところ、STAG2 発現喪失かつ p53 正常パターン群で他の 3 群と比較して Ki-67 陽性率が有意に低値であった。STAG2 発現喪失かつ p53 変異パターン群は STAG2 正常かつ p53 変異パターン群と比較しても Ki-67 陽性率に有意差がなかったことから、「p53 経路正常状態の場合では STAG2 発現喪失により腫瘍の増殖能が低下する」可能性が示唆された。
3. 上部尿路癌 82 例の公開データセットにおいて、*STAG2* 変異と p53 経路異常(*TP53* 変異および *MDM2* 増幅)を抽出して生存率をそれぞれ解析した。p53 経路正常群では STAG2 変異群で生存率が高く、p53 経路異常群では STAG2 変異群で生存率が低く、*STAG2* 変異と p53 経路との間に有意な交互作用を認めた。これについては当院の臨床検体における生存率の解析結果とほぼ同様の結果であり、STAG2 発現喪失と p53 経路との間の交互作用の存在を再確認する結果となった。
4. 膀胱癌細胞株(SW800, T24, 5637, RT-112)に対して siRNA をトランスフェクションして *STAG2* をノックダウンすることにより STAG2 発現喪失状態を作りだし、それによる増殖能への影響を検討した。*TP53* 正常株である SW800 においてのみ *STAG2* ノックダウンによる有意な増殖能の低下が確認され、細胞周期解析では統計学的有意差は認めなかったが G0/G1 期細胞比率上昇と S 期・G2 期細胞比率低下を認め、G1 期細胞周期停止が誘導されている可能性が示唆された。同細胞株においては定量的 PCR では

CDKN1A(G1 期細胞周期停止に関与)の有意な上昇を認め、*GADD45A*(G2 期細胞周期停止に関与)や *BAX*(細胞自然死に関与)は変化を認めなかった。また、ウエスタンブロットでは *STAG2* ノックダウンによる p53 の有意な上昇を認めた。*TP53* 変異株においては有意な増殖能の低下は認めず、細胞周期解析では G0/G1 期細胞比率の低下と S 期・G2 期細胞比率上昇を認めた。以上から、「p53 経路正常状態において STAG2 発現喪失による増殖能低下および G1 期細胞周期停止の誘導が生じ、その反応には p53 経路が関与している」ことを新たに見出した。

以上、上部尿路癌の臨床検体および膀胱癌細胞株を用いて、p53 経路正常状態において STAG2 発現喪失により尿路上皮癌の増殖能低下が生じていることを初めて明らかにした研究である。本研究は尿路上皮癌における STAG2 発現喪失の機能的意義の解明に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。