

論文内容の要旨

Nuclear STAT3 expression is associated with favorable prognosis
in papillary thyroid carcinoma

核内 STAT3 発現は
甲状腺乳頭癌における良好な予後と関連している

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌外科学分野

大学院生 正木千恵

Eur Thyroid J. 2025 Oct 17:ETJ-25-0080. (2025 年 12 月 掲載)

【背景】

甲状腺乳頭癌（Papillary Thyroid Carcinoma, PTC）は一般的に予後良好であるが、一部の症例では局所再発や遠隔転移をきたし長期的な医療介入が必要となる。術後の病理診断時に再発リスクを予測することが望ましく、これまでに *BRAF*p.V600E および *TERT*プロモーター変異（*TERT*p 変異）が有力な候補として挙げられている。シグナル伝達兼転写活性化因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）は多くの悪性腫瘍で活性化し予後不良因子として報告されているが、甲状腺癌における役割には未解明な点が多い。本研究は PTC における STAT3 発現の臨床的意義の解明を目的とし、活性型 STAT3 の指標として核内 STAT3（n-STAT3）の発現を用いて再発との関連や予後予測因子としての有用性を検討した。

【対象と方法】

対象は 1993 年から 2012 年にがん研究会有明病院で外科的切除を受けた PTC 症例 1132 例。最大径 1cm 以下の微小癌および診断時に遠隔転移を有する症例は除外とした。組織マイクロアレイ（TMA）を作製し、STAT3 免疫染色を実施した。甲状腺原発巣の癌細胞における n-STAT3 を活性化の指標とし、H スコア（0～300 点）で半定量的に評価した。活性型 STAT3 としてリン酸化 STAT3（pSTAT3）免疫染色も実施したが、pSTAT3 の染色性が弱く定量的評価に不適であったため、n-STAT3 を代替指標とした。再発の有無、無再発生存率（recurrence-free survival, RFS）、*BRAF*p.V600E および *TERT*p 変異などとの相関を解析した。

【結果】

対象群における n-STAT3 スコアの中央値は 105 点であった。再発を認めた 194 例（17%）では無再発群と比較して有意に低い n-STAT3 スコアを示した。ROC 解析により n-STAT3 スコア 70 をカットオフ値とし、高スコア群（ ≥ 70 ）と低スコア群（ < 70 ）の 2 群に分類した。n-STAT3 高スコア群では有意に原発腫瘍径が小さく、N1b 症例や多発リンパ節転移（ ≥ 5 個）の割合が少なかった。RFS は n-STAT3 高スコア群で有意に高かった（ $p < 0.0001$ ）。単変量および多変量解析では n-STAT3 高スコアが予後良好と相関し、低スコアは再発の独立した危険因子と考えられた。他の危険因子として 55 歳以上、腫瘍径 4cm 以上、被膜外浸潤、リンパ節転移サイズ 30mm 以上も同定された。

546 例において遺伝子変異との関連を解析した。*TERT*p 変異陽性例では、陰性例に比較して n-STAT3 低スコア群の割合が多かった（ $p = 0.0229$ ）。これは *TERT*p 変異が PTC の予後不良因子と報告されていることと合致する。一方、*BRAF* 変異陽性例では n-STAT3 高スコア群の割合が多く（ $p = 0.0039$ ）、欧米において *BRAF* 変異が予後不良因子とされる結果とは合致しなかった。

【考察】

本研究では、PTC において n-STAT3 高スコアが予後良好と関連することが示された。これは一般的な悪性腫瘍における STAT3 の腫瘍促進的役割とは反対の結果であった。STAT3 は一般に細胞増殖・生存を促進するとされるが、PTC においては異なる作用を持つ可能性を示唆する。具体的には、STAT3 が腫瘍抑制因子（例：*FOXO1*、*CDKN1A*）を誘導する可能性や、PTC 特有の代謝制御機構への関与（Warburg 効果の抑制など）などの可能性がある。本研究では免疫細胞由来のサイトカインによる影響も検討したが、腫瘍浸潤リンパ球や CD8 陽性 T 細胞の数には n-STAT3 と有意な相関はなく、STAT3 活性化は腫瘍内在的な要因による可能性が高いと考えられる。

本研究の限界は以下のとおりである。石灰化病変を有する症例は評価対象から除外した。1mm 径の TMA という限られた組織の特性上、腫瘍内の不均一性（heterogeneity）を十分に評価できなかった。また、H スコア判定を主観的に行った。

【結論】

n-STAT3 スコアは PTC の再発予測および予後評価に有用なバイオマーカーであり、今後の個別化治療戦略において重要な指標と考える。特に、*TERT*_p 変異や腫瘍病理との組み合わせによる高精度なリスク層別化が可能となりうる。今後は、STAT3 の腫瘍抑制的機能の分子メカニズム解明と治療標的としての可能性の検証が求められる。