

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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 Nov 3;14(6):e250080 掲載

DOI: 10.1530/ETJ-25-0080.

甲状腺乳頭癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）は一般的に予後良好だが、一部の症例では局所再発や遠隔転移をきたしうるため、再発リスクを予測するバイオマーカーが求められる。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。PTC における STAT3 発現の臨床的意義の解明を目的とし、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。組織マイクロアレイ（tissue microarray, 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核内 STAT3（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。再発の有無、無再発生存率（recurrence-free survival, RFS）、*BRAF* p.V600E および *TERT* promoter（*TERTp*）などとの相関を解析した。

対象群における n-STAT3 スコアの中央値は 105 点で、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。Receiver-operating characteristic（ROC）曲線解析により 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関連し、低スコアは再発の独立した危険因子と考えられた。

546 例において遺伝子変異との関連を解析した。*TERTp* 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く（ $p = 0.0229$ ）、*TERTp* 変異が PTC の予後不良因子と報告されていることと合致した。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。

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。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。

第二次審査では、STAT3 の translocation のメカニズム、炎症との関係、TMA 以外に培養細胞を用いた検討結果、病理組織学的所見と STAT3 の染色状況との関連性、甲状腺濾胞癌や PTC が未分化転化した症例における STAT3 の発現状況、将来的な臨床的有用性とその探索方法などについて質疑が行われた。それぞれの問いに対して的確な回答がなされ、本研究に関する十分な知識を有していることが示された。

本研究は、STAT3 発現の臨床的意義について、多数例の PTC を対象として予後との関連をみた初めての報告であり、n-STAT3 発現が PTC における良好な予後と関連していることが示され、今後の個別化治療戦略の発展に寄与するものと考えられた。さらに本研究の遂行を通じて、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることが示された。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。