

審査結果の要旨

報告番号	(乙)第 2856 号	氏名	吉田 直裕	
審査担当者	主査	光山 俊一	(前)	(前)
	副主査	蒲口 亮志	(前)	(前)
	副主査	矢野 博久	(前)	(前)
主論文題目： Analysis of Wnt and β -catenin Expression in Advanced Colorectal Cancer (進行大腸直腸癌におけるWntおよび β カテニン発現の解析)				

審査結果の要旨 (意見)

大腸癌は欧米のみならず本邦において増加傾向にあるが、進行癌の治療成績はまだ満足できるものではなく、予後予測、治療戦略の確立が急務である。著者らは、組織マイクロアレイを用いた免疫組織化学的検討により、Wnt1が β カテニンシグナル活性化の中心を担い大腸癌の進行に関与していること、一方、Wnt5aは大腸癌の抑制に関与している可能性を示した。この結果は、Wnt- β カテニンシグナル経路が大腸癌の発育進展に深く関与していることを強く示唆しており、本シグナルは大腸癌の予後予測のための有用な新規マーカーとなる可能性がある。さらに本シグナルを標的とした新たな治療法の開発にも応用しうる可能性がある。本論文はWntのサブタイプと大腸癌の予後との関連を検討した初めての報告であり、学位論文としてふさわしいものと考えられる。

論文要旨

細胞の発生・分化・増殖等に関与するWnt/ β カテニンシグナルは、大腸癌の進行にも影響すると考えられ、予後予測因子としてや分子標的治療への応用が期待できる。Wntは19種のサブタイプを持ち、どれが大腸癌の進行に影響を与えるかは明らかではない。我々は、大腸癌の進行に関わるWntサブタイプを明らかにするために、当院で初回根治手術を施行した201症例の大腸癌切除組織より組織マイクロアレイを作成し、Wnt1, 3, 5a, 8aおよび β カテニンの免疫組織化学染色を行い、各蛋白の発現と臨床病理学的特徴・予後との関係を解析した。 χ^2 検定の結果、Wnt1高発現は核・細胞質 β カテニン高発現と相関があり($p=0.0004$, $p=0.02$)、Wnt5a高発現は細胞膜 β カテニン高発現と相関が見られた($p=0.03$)。Cox比例ハザードモデルによる解析の結果、核 β カテニン高発現($p=0.04$)はリンパ節転移($p=0.046$)とともに独立した予後不良因子であった。これらより、Wnt1は大腸癌における β カテニンシグナル活性化の中心を担い、大腸癌の進行に影響している可能性が示唆され、Wnt5aはアドヘレンスジャンクションを安定化させ上皮間葉移行を抑制し、癌の進行を抑える方向に作用する可能性が示唆された。以上より、核 β カテニン発現は有用な予後因子であり、Wnt1, 5aは分子標的治療の標的として期待できる。