

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	小 林 正 嗣
論文題目	Intratumoral Wnt2B expression affects tumor proliferation and survival in malignant pleural mesothelioma patients (悪性胸膜中皮腫患者において腫瘍内 Wnt2B 発現は腫瘍増殖と生存に影響する)		
(論文内容の要旨)			
悪性胸膜中皮腫(malignant pleural mesothelioma、 MPM)は胸膜の漿膜表面の細胞から生じる胸部腫瘍である。その特徴は局所において急速かつ瀰漫性に進行を認め、その予後は極めて悪い。また、MPM に対する根治的治療はなく、胸膜肺全摘を含めた集学的治療を行なっても長期生存を得ることは困難である。MPM 患者に対する新しい治療方法の確立は急務と考えられた。 Wnt 遺伝子は胎生期や腫瘍形成過程において幅広い制御を行なっている事は既に知られており、Wnt の過剰発現が腫瘍増殖、血管新生、生存に関与するとした報告がある。また、これまでに自験例において 3 種類の Wnt family が原発性肺癌における腫瘍形成に関与している事を報告してきた。今回、MPM における腫瘍内 Wnt 及び関連する survivin、c-Myc 発現について、臨床検体を用いた包括的な調査を行った。 【対象と方法】 1998 年 2 月から 2010 年 12 月までの期間で京都大学呼吸器外科，兵庫県立尼崎病院及び塚口病院で手術及び外科的生検にて，病理組織学的に MPM と診断された 107 例を対象とした。免疫染色法にて MPM における Wnt1、Wnt2B、Wnt5A、survivin、c-Myc の腫瘍内発現についてそれぞれ評価を行った。また、Ki-67 にて腫瘍増殖指数、TUNEL 法にてアポトーシスを評価した。免疫染色の結果を、臨床病理学的所見を含めて解析した。 【結果】 ①Wnt 腫瘍内発現では、Wnt1 陽性 23 例(21.5%)、Wnt2B 陽性 72 例(67.3%)、Wnt5A 陽性 54 例(50.5%)で、Wnt2B 陽性群が他の Wnt 発現に比べ有意に高値であった(p<0.001)。 ②Wnt2B 発現と survivin (p<0.001)及び c-Myc 発現(p<0.001)において相関があった。 ③Ki-67 増殖指数は Wnt2B 陽性群が Wnt2B 陰性群に比べ有意に高値であった(p=0.0438)。 ④全生存率において、Wnt2B 陽性群が Wnt2B 陰性群に比べ明らかに予後不良であった(p=0.0238)。 ⑤多変量解析にて、Wnt2B は MPM において重要な予後因子であった(p=0.0042)。 【結語】 MPM における腫瘍内 Wnt2B 発現は survivin や c-Myc 発現、腫瘍増殖及び生存に関連していた。以上より、Wnt2B は Wnt2B 過剰発現する MPM の治療において分子標的となり得ると考える。			

(論文審査の結果の要旨) 本論文は、107 例の悪性胸膜中皮腫検体における腫瘍内 Wnt2B 発現が腫瘍増殖と生存に影響することを明らかにしようとしたものである。 3 種類の Wnt、Wnt の下流シグナルである survivin、c-Myc、および Ki-67 による腫瘍増殖指数を免疫染色法にて評価し、その臨床病理学的特徴や Wnt との関連について詳細に解析を行った。悪性胸膜中皮腫における Wnt 発現分布は、Wnt2B 発現が Wnt1、Wnt5A 発現に比べ有意に高値であることを示した。Wnt2B 発現は、survivn や c-Myc 発現、Ki-67 との相関を示し、その腫瘍形成や腫瘍増殖との関連を明らかにした。また、生存率において、悪性胸膜中皮腫では Wnt2B 発現陽性群が Wnt2B 発現陰性群に比べ予後が不良であることを明らかにした。 Wnt の過剰発現が腫瘍形成に深く関わっていることは既に知られており、他がん腫において新たな分子標的治療のターゲットとして期待されている。本論文より得られた知見から、悪性胸膜中皮腫においても、その予後不良群である Wnt2B 過剰発現群において、Wnt2B が悪性胸膜中皮腫の治療上の標的となる可能性が示された。 以上の研究は、悪性胸膜中皮腫における腫瘍内 Wnt2B 発現の腫瘍増殖と生存に影響に対して解明に貢献し新たな分子標的治療の可能性に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 2 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			