

## 長井 洋平 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

#### 食道扁平上皮癌における WISP-1 発現の意義

(The Expression and Clinical Significance of Wnt-induced Secreted Protein-1 (WISP-1/CCN4) in Esophageal Squamous Cell Carcinoma)

Wnt-induced Secreted Protein-1 (WISP-1/CCN4) は、間質の増殖因子である CCN (Cyr61-CTGF-Nov) family に属する。WISP-1 の発現は様々な癌腫で検討されているが、食道扁平上皮癌については検討されていない。本研究は食道扁平上皮癌の臨床検体における WISP-1 の発現と、その臨床的意義を検討するとともに、食道扁平上皮癌細胞株を用いて、WISP-1 の発現とその細胞増殖能や浸潤能に及ぼす影響を検討することを目的として行われた。

術前治療が行われていない食道扁平上皮癌の標本 105 検体を用いて、WISP-1 発現を免疫組織化学的解析により評価したところ、105 例中の 59 例 (56%) において WISP-1 が陽性であった。また WISP-1 陽性例は陰性例と比べて腫瘍がより大きく深達度も深く、リンパ節転移を有する症例が多かった。また WISP-1 陽性例は、陰性例と比べて有意に予後不良であった。9 種類の食道扁平上皮癌細胞株における、WISP-1 mRNA の発現を RT-PCR で評価したところ、TE8 細胞株においてのみ WISP-1 mRNA の発現を認めた。この TE8 細胞株より WISP-1 遺伝子をクローニングし、WISP-1 mRNA の発現を認めない TE6 細胞株に遺伝子導入をおこなった。この細胞では増殖能の増強が認められたが、細胞浸潤能には変化は認められなかった。このように、本研究により WISP-1 が食道扁平上皮癌の発育進展に、重要な役割を担っている可能性が示された。

審査では、1) WISP-1 の受容体と作用、2) 癌組織における WISP-1 mRNA の発現解析の必要性、3) 多段階発癌における WISP-1 発現の位置づけ、4) 癌組織における CCN ファミリー遺伝子の変異の有無、5) 癌組織と癌細胞株における WISP-1 の発現頻度の差、6) 食道癌の間質における WISP-1 の発現の有無、7) WISP-1 発現と患者の予後との関係を解析する方法の妥当性、8) TE8 細胞株における WISP-1 発現抑制が細胞増殖に及ぼす影響、9) WISP-1 が autocrine により癌細胞の増殖に関わっている可能性、10) Wnt と WISP-1 の共発現の有無、11) WISP-1 の Splice variant の正常組織における発現の有無、12) 癌組織における WISP-1 の発現と血清 WISP-1 濃度との相関、13) 腫瘍マーカーとしての WISP-1 の有用性、14) 化学療法や放射線療法の感受性と WISP-1 発現の関係、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。

本研究は、WISP-1 が食道扁平上皮癌の発育進展に寄与している可能性を示したものであり、基礎研究と臨床研究を融合させた研究として、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

免疫識別学担当教授

西村 泰 浩

## 審査結果

学位申請者名： 長井 洋平

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：

食道扁平上皮癌における WISP-1 発現の意義  
(The Expression and Clinical Significance of Wnt-induced Secreted Protein-1  
(WISP-1/CCN4) in Esophageal Squamous Cell Carcinoma)

指導教員名： 馬場 秀夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23 年 10 月 25 日

審査委員長 免疫識別学担当教授

審査委員 消化器内科学担当教授

審査委員 病態情報解析学担当教授

西村 泰治  
江川 敏  
安東 由喜雄