HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	頭頸部扁平上皮癌におけるNotch1の役割に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	稲村, 直哉
Description	配架番号：2074
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11202号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55696
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoya_Inamura_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　稲　村　直　哉

審査担当者	主査	教授	櫻　木　範　明
	副査	教授	福　田　　諭
	副査	教授	武　冨　紹　信
	副査	教授	山　下　啓　子

学位論文題名

頭頸部扁平上皮癌における Notch1 の役割に関する研究
(Analysis of the role for Notch1 in head and neck squamous cell carcinoma)

頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は、頭頸部領域において最も頻度の高い悪性腫瘍である。その治療においては外科的切除、化学療法、放射線治療などを併用することにより集学的に行われているが、進行例では予後不良であり、現在までほとんど改善されていない。また、進行期の治療においては広範囲切除などにより機能や整容に影響を来すこともある。そのため、化学療法を希望される症例も少なくないが、副作用が問題となるだけでなく治療効果においても限定的である。近年では、抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体セツキシマブが、HNSCC における分子標的治療薬として本邦で初めて臨床適応となり、他の悪性腫瘍と同様に分子標的薬による治療が注目されている。EGFR と同様に細胞膜貫通型受容体 Notch1 は分化や増殖に関与し、その異常は悪性化に繋がると考えられている。多くの悪性腫瘍において Notch1 は癌遺伝子として報告されているが、HNSCC においては結論が得られていない。そのため、Notch1 シグナルの腫瘍増殖能、浸潤能におけるメカニズムを分子生物学的に検証し、臨床病理学的解析との照合により臨床的意義を検討した。

発表者は、Notch1 が細胞増殖能、足場非依存性増殖能、腫瘍形成能、浸潤能を亢進させることを分子生物学的検討により明らかにした。さらに、浸潤能においては Notch1 シグナルが c-Myc を介して Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) を制御し、浸潤能を亢進させるメカニズムを明らかにした。また、臨床病理学的検討として 2000 年から 2011 年にかけて北海道大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科にて外科的切除を施行した HNSCC101 例について、Notch1 ならびに Ki-67 の染色性と後ろ向き観察から得られた臨床情報との関連を検討した。この臨床病理学的検討においても、細胞増殖の指標である MIB-1 インデックスと Notch1 の染色強度に正の相関関係があることを示した。また、臨床的な浸潤能における評価として、初診時に認められるリンパ節転移だけでなく潜在的リンパ節転移の有無においても、Notch1 の染色性に有意差が認められたことを示した。以上から、Notch1 は HNSCC において増殖能および浸潤能を亢進させる役割を持ち、臨床での治療方針決定における重要な診断マーカーとなる可能性があると考えられた。

口頭発表後、副査の山下教授から、「Notch1 の発現様式」、「Notch1 の発現量と細胞株の性質」、「検索した口腔癌における増殖速度の違い」、「臨床に還元するための strategy」など、次いで副査の福田教授から、「用いた HNSCC 細胞株について」、「分化度との相関」、「正常粘膜または異形成部での発現」など、次いで副査の武冨教授から、「Notch1 を選択した理由」、「細胞膜、細胞質、核における染色陽性の意義」「細胞内ドメイン (NICD) が転写を制御するメカニズム」など、最後に主査の櫻木教授から、「HNSCC 以外での Notch1 と c-Myc の関係について」、「今回用いた細胞株は HPV 感染と同様の DNA 変異なのか」「Notch1 の発現は、リガンドの結合なしで活性化されて NICD が核内に移行しやすい状態なのか」、「術前に判定可能なリンパ節転移の因子について」などの質問があった。いずれの質問に対しても申請者は自身の研究結果や文献的知識に基づき適切に回答した。

この論文は、HNSCC において Notch1 が増殖能および浸潤能を亢進させる重要な役割を果たしていることを示しており、今後 HNSCC の治療方針決定プロセスに寄与するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。