HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肺癌の組織型によるNotch1/Numb発現とNumbの機能の違いに関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	菊池, 創
Description	配架番号：2373
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12994号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70393
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hajime_Kikuchi_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　菊　池　創

審査担当者
主査　教授　秋田　弘俊
副査　教授　小林　弘一
副査　教授　白土　博樹
副査　教授　松野　吉宏

学 位 論 文 題 名

肺癌の組織型による Notch1/Numb 発現と Numb の機能の違いに関する研究
(Studies on the expression of Notch1/Numb and distinct function of Numb in different histological types of lung cancer)

肺癌における各組織型毎の Notch pathway の機能の違いと Numb の Notch シグナル抑制作用に着目し、肺癌の各組織型における Numb・Notch シグナルの予後への関与や Numb の機能について解明することを目的に研究を行った。肺癌の組織型毎に Numb/NICD1 発現と予後との関連は異なっていた。Numb は、肺腺癌細胞では tumor suppressor として機能し、一方で肺扁平上皮癌細胞においては tumor activator として機能する可能性が考えられた。

審査にあたり、副査の白土教授と小林教授から肺癌組織型による Numb の機能に違いが生じる機序について質問があり、申請者は Numb の下流にある Notch シグナルの機能が肺癌組織型により異なっており、Notch シグナルは腺癌では tumor activator、扁平上皮癌では suppressor、小細胞癌では suppressor として機能することが報告されている。Numb は Notch シグナルの negative regulator であり、Notch シグナルの抑制を介して組織型により異なった機能を示した可能性はある。また Numb にはその他に Hedgehog シグナルの阻害や p53 のユビキチン化阻害などの多くの機能が報告されており、これらが複雑に関与していると考えられると回答した。

さらに副査の白土教授からこの研究の肺癌実臨床に対する影響の有無について質問があり、申請者は Numb 発現や Numb の機能を抑制・促進する薬剤は現時点では存在しない。よって、今回の結果は臨床に還元することは現時点でできないが細胞内での Numb の役割についての解明につながると考えている。今後、特に Numb の機能を活性化する薬剤が開発されれば主に腺癌で効果が期待できると回答した。また、今後研究を追加する場合何を行うかとの問いに対して、申請者は今回の研究では肺扁平上皮癌における Numb の細胞増殖・移動・浸潤能促進作用の機序について解明することができなかったので、Notch シグナル以外の Numb により調整される経路・因子である Hedgehog シグナルや p53 の関与について検討したい。また EMT マーカーについては N カドヘリンや Slug などの今回調べていない因子について発現変化を検討したいと回答した。

副査の小林教授から臨床検体を用いた解析の統計手法について質問があり、申請者は今回は中央値を cut-off として行った解析結果を示したが、その他に平均値による 2 群比較や低発現・中等度発現・高発現群の 3 群比較も行い、いずれも同様の傾向を示しており今回示した結果は妥当であると考えられると回答した。

副査の松野教授からは、Numb・Notch シグナルの機能の違いへの肺癌発生起源の関与について質問があり、申請者は肺腺癌、肺扁平上皮癌、肺小細胞癌それぞれ発生起源や発癌に関与するシグナルが異なっており、その違いが Numb・Notch シグナルの機能の組織型による違いに関与している可能性はあると回答した。

最後に主査の秋田教授から癌種・組織型により Notch シグナルの標的遺伝子が異なるかとの質問があった。これに対し申請者は Notch シグナルの標的遺伝子としては今回の研究で検討した HES や HEY の他に p21 や Myc などが報告されている。癌における Notch シグナルの機能を解析した既報においては主に HES・HEY について検討されているが癌種・組織型により Notch シグナルが活性化した際に標的となる遺伝子が異なっている可能性はあると回答した。

この論文は、Numb・Notch シグナルが肺癌組織型によりその機能・役割が異なることを示した。本研究の基礎論文の 1 編は既に Oncotarget 誌に受理されており、また、国際学会において高く評価され、今後の肺癌治療において有用な新知見を付与するものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を評価し、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。