



Title	小細胞肺癌におけるDLL3/ASCL1の発現とDLL3の機能に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	古田, 恵
Description	配架番号 : 2477
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13463号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74728
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Megumi_Furuta_review.pdf, 審査の要旨



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 古田 恵

審査担当者	主査	教授	白土 博樹
	副査	教授	松野 吉宏
	副査	教授	南須原 康行
	副査	教授	近藤 亨

学 位 論 文 題 名

小細胞肺癌における DLL3/ASCL1 の発現と DLL3 の機能に関する研究
(Studies on the expression of DLL3/ASCL1 and function of DLL3 in small cell lung cancer)

申請者は小細胞肺癌（small cell lung cancer : SCLC）の手術検体を用いた免疫組織染色を行い Notch シグナルのリガンドである Delta-like protein 3 (DLL3) と DLL3 を制御する神経内分泌誘導に参与する achaete-scute complex-like-1 (ASCL1) のタンパク発現と予後、臨床病理学的因子との関係を検討した。SCLC において DLL3 と ASCL1 は高発現しており、両者の発現に相関を認めた。両者の発現と予後に関連性を認めなかったものの DLL3 高発現群はリンパ節転移や進行した臨床病期と相関を認めることを報告した。更に DLL3 が SCLC において神経内分泌分化に参与し、Notch の阻害を介して腫瘍増殖性に機能することが考えられたため、SCLC における DLL3 自体の機能を検討した。SCLC 細胞株において DLL3 は増殖能を亢進し、更に上皮間葉転換（epithelial-mesenchymal transition : EMT）を調節する転写因子である Snail を介して遊走能・浸潤能亢進に機能することを報告した。

審査にあたり、まず副査の近藤教授から (1) 再発 SCLC における DLL3 の発現、(2) DLL3 と ASCL1 発現の関連による予後の差、(3) DLL3、ASCL1、Notch1 との関係を検討するのであれば H69 の Notch1 の強制発現を行ってみてはどうか、(4) Rova-T と既存治療との効果の差について質問があった。申請者は (1) に対しては SCLC では再発時に再手術や再度検体を採取することは少ないため再発 SCLC における DLL3 発現について本研究を含め報告されたものはない、(2) に対しては DLL3 と ASCL1 の発現により 4 群に分けて生存期間を検討したが有意差は認められなかったと回答した。(3) に対して本研究で用いた細胞株では DLL3 が Notch1 を阻害しておらず、DLL3、ASCL1、Notch1 の関連については今後の検討課題である、(4) に対して既治療 SCLC に対してのトポイソメラーゼ II 阻害剤であるノギテカンとの比較第 III 相試験が行われた結果、Rova-T の効果が証明できなかったと情報提供されていると回答した。副査の松野教授からは (1) pathological stage (pStage) や pathological lymph node status (pN) と DLL3 発現に関連の有無について、(2) 手術検体という SCLC において一般的ではない検体を用いて DLL3 の発現を検討しているが生検検体や進行期の症例における DLL3

発現はどうか、(3) 混合型 SCLC の頻度について質問があり、申請者は (1) に対しては pStage や pN と DLL3 発現には関連が認められなかった、(2) に対しては既報では生検検体での検討や進展型 SCLC を含む症例での DLL3 発現の検討があるが本研究と同程度の発現率であった、(3) に対しては手術検体における混合型 SCLC について検討された既報と同程度と回答した。副査の南須原教授から (1) Rova-T の治療開発の進捗状況、(2) 仮説において DLL3 と ASCL1 は positive にループしているのかという質問があり、申請者は (1) に対して SCLC における Rova-T と化学療法との併用効果や単剤での効果、Rova-T 維持療法などの臨床試験等、また他の神経内分泌腫瘍に対する臨床試験が実施中である、(2) に対しては仮説では DLL3 は Notch1 を阻害することで DLL3 と ASCL1 は positive にループすると考えたが本研究において DLL3 は Notch1 を阻害していなかったためそういったシグナルは確認できなかったと回答した。最後に主査の白土からは、(1) 中間審査で検討課題であった DLL3 の遺伝子変異細胞の作成とその機能解析の実施状況について、(2) 投稿論文の不採択の理由について質問があり、申請者は、(1) に対しては遺伝子変異 vector を作成中であり、まだ報告できる結果が出ていないこと、(2) に対しては機序の解明が不十分である点と siRNA の実験が不十分である点を理由として挙げられたと回答した。

この論文は初めて SCLC において DLL3 が増殖能・遊走能・浸潤能亢進に機能することを明らかにし、更にヒト SCLC 組織を用いて DLL3 と ASCL1 のタンパク発現においても関連を認めたことを明らかにした点において高く評価され、今後の DLL3 関連の治療開発において重要な役割を示すことが期待される。

以上の審査を経て、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て、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。