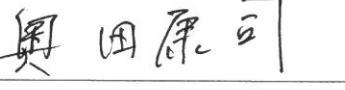


## 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 <b>2895</b> 号	氏名	池園 友
審査担当者	主査	 (印)	(印)
	副主査	 (印)	
	副主査	 (印)	
主論文題目 :			
Pancreatic Neuroendocrine Tumors and EMT Behavior are Driven by the CSC Marker DCLK1 (膵神経内分泌腫瘍とその上皮間葉転換は癌幹細胞マーカーDCLK1によりもたらされる)			

### 審査結果の要旨（意見）

膵神経内分泌腫瘍（PNET）における Doublecortin-like kinase1（DCLK1）発現の意義について、臨床症例の調査、膵腫瘍細胞株をもちいた遺伝子導入実験、および、腫瘍異種移植、さらに、遺伝子抑制実験により検討した研究報告である。第1に、15例の膵NET臨床例において、他臓器NETと同様、正常では検出できないDCLK1がすべての症例において高発現していること、そして、免疫組織化学的に、いずれも full-length isoform であることを示した。次に、3種のPNET由来株細胞をもちいた遺伝子導入によるDCLK1過剰発現実験およびRNAiによる阻害実験により、SLUG、cadherin subtype および vimentin など、EMT関連分子の発現が有意に上昇することから、この現象がEMTに関連すること、さらに、それの中間過程において FAK-Tyr925 残基のリン酸化が培養細胞株の遊走・造腫瘍能亢進に関与している可能性を示した。これら成果は、癌幹細胞マーカーおよび治療標的分子としてのDCLK1の臨床的意義を示唆しており、本研究は学位論文にふさわしいと判断する。

### 論文要旨

神経内分泌腫瘍（NET）は高い遊走・転移能を有する腫瘍である。Doublecortin-like kinase 1（DCLK1）は、消化管・膵において癌幹細胞マーカーおよび治療標的分子としての可能性が示唆されている。我々は直腸NETにおいてDCLK1が高発現していることを報告してきた。本研究で膵NETにおいてもDCLK1が高発現していることが証明された。更に固定標本において発現するDCLK1 isoformはlong-isoformであることが分かった。DCLK1過剰発現細胞株（QGP1-DCLK1）を作成し行った解析から、QGP1-DCLK1では細胞形態の変化および遊走能亢進が見られ、Xenograftモデルでは有意に大きな腫瘍を形成した。遺伝子解析ではEMT関連分子が有意に変化しており、特にSLUGの発現が著明に上昇した。その上流にTyr925リン酸化型FAKが深く関与していることが、特異的抗体やsiRNAを用いた実験で明らかとなった。以上よりDCLK1は膵NETにおいて強く発現し、FAK-Tyr925残基のリン酸化を介して遊走・造腫瘍能亢進に関与していると考えられた。