




審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	乙 第 2895 号	氏名	池園 友
審 査 担 当 者	主 査	中村 柁一郎	 (印)
	副主査	中島 収	 (印)
	副主査	奥田 原司	 (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、それら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。