

天神 佑紀 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Ascl1-induced Wnt11 regulates neuroendocrine differentiation, cell proliferation, and E-cadherin expression in small-cell lung cancer and Wnt11 regulates small-cell lung cancer biology

(Ascl1によって発現が誘導された Wnt11 は、小細胞肺癌において神経内分泌分化や腫瘍細胞の増殖、E-カドヘリンの発現制御を行う)

肺癌は世界的に見て癌関連死の第一の原因である。とりわけ、小細胞肺癌は最も悪性の高い肺神経内分泌腫瘍の一つであり、その5年生存率は5-10%にとどまる。このため、小細胞肺癌の新たな治療法の開発は急務であり、それには小細胞肺癌が発生する分子機構の解明が必要である。本論文では、小細胞肺癌において、転写因子 ASCL1 によって発現が誘導される液性因子 WNT11 の役割を明らかにすることを、その目的とした。

まず、外科切除肺癌組織を用いた免疫組織化学染色により、WNT11 の発現は小細胞肺癌において、非小細胞肺癌より有意に高頻度に検出された。また、その発現は、小細胞肺癌細胞株において、ASCL1 の発現と正の相関を示すことを明らかにした。次に、ASCL1 と WNT11 を発現する小細胞肺癌細胞株で ASCL1 をノックダウンすると WNT11 を含む小細胞肺癌で高発現している遺伝子の発現が減少すること、そして肺腺癌細胞株に ASCL1 を強制発現させるとこれらの発現が増加すること、さらに WNT11 遺伝子のエンハンサーに ASCL1 が結合することなどから、小細胞肺癌における WNT11 の発現は主に ASCL1 により誘導されていることを示した。最後に、小細胞肺癌における WNT11 の機能を明らかにするために、小細胞肺癌細胞株を用いた検討を行った。WNT11 を発現する小細胞肺癌細胞株において WNT11 をノックダウンすると小細胞肺癌特異的遺伝子ならびに E-カドヘリンの発現が減少して細胞増殖が遅延し、逆に WNT11 を発現しない小細胞肺癌細胞株において WNT11 を強制発現させると細胞増殖が亢進することを見出した。これらの結果により、ASCL1 によって発現が誘導された WNT11 は、小細胞肺癌において神経内分泌分化や腫瘍細胞の増殖、E-カドヘリンの制御を行うと結論した。

審査において、(1) 小細胞肺癌と他臓器における小細胞癌の関連、(2) 小細胞肺癌の発生起源、(3) 神経内分泌腫瘍における小細胞肺癌の位置付け、(4) ASCL1-WNT11 の制御関係の不均一性、(5) 小細胞肺癌における WNT シグナル伝達機構、(6) 新規治療法開発への展望、などについて質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本論文は、小細胞肺癌において WNT11 は主に ASCL1 によってその発現が誘導され、その発現は小細胞肺癌の表現型を規定する上で重要な役割を果たしていることを初めて明らかにしたものである。この発見は、WNT11 の作用を標的とした新規治療法の開発にも繋がりをものと考えられ、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 多能性幹細胞学担当教授

丹羽 仁史