

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 卢 方 晋

論 文 題 目

NeuroD1 promotes neuroblastoma cell growth by inducing the expression of ALK

(NeuroD1 は ALK の発現誘導を介して神経芽腫細胞の増殖を促進する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高川 鋼一 

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉 

指導教授

名古屋大学教授

阿 部 健 治 

論文審査の結果の要旨

神経芽腫は交感神経系の小児悪性腫瘍である。我々は神経分化因子である NeuroD1 が、ALK の発現を誘導することを介して神経芽腫細胞の増殖を促進することを見出した。ALK は神経芽腫における重要な予後因子の一つであり、細胞増殖を促進することが知られている。NeuroD1 のノックダウンによる細胞増殖抑制は、ALK の過剰発現によって解除されたこと、更には、NeuroD1 が ALK のプロモーターに直接結合して転写を誘導したことから、神経芽腫細胞において ALK は NeuroD1 の直接の標的遺伝子であり、NeuroD1 は ALK を介して神経芽腫細胞の発現を介して機能していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. basic helix-loop-helix 構造を持つ転写因子である NeuroD1 は、神経発生や膵臓内分泌細胞の初期分化に関与することが知られている。神経系の発生過程において、NeuroD1 は神経前駆細胞から神経細胞への分化を誘導し、一方で神経前駆細胞の維持や増殖にも関与することが報告されている。膵臓においては、インスリンの発現を調節することが分かっており、NeuroD1 のノックアウトマウスは、生後5日以内に重い高血糖症によって死亡する。
2. NeuroD1 のがんへの関わりについては、神経系あるいは神経内分泌系由来のがんにおいて NeuroD1 の高発現が報告されている。神経内分泌型の肺がんにおいて、NeuroD1 はがん細胞の生存、浸潤と遊走を調節することが示された。また、我々は以前に、神経芽腫細胞の遊走を NeuroD1 が制御していることを報告している。
3. 神経芽腫の治療は、主に手術、抗がん剤治療、放射線治療の3つの治療の組み合わせで行われている。患者の年齢、病期、腫瘍自体の悪性度により、その組み合わせ方やそれぞれの治療の有効性は異なる。
4. NeuroD1 と ALK は共に有意な予後不良因子である。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	卢方晋
試験担当者	主査	弘銅	高橋雅東	豊岡伸哉
	指導教授	門松健治		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 組織の正常発生過程におけるNeuroD1の機能について
2. 現在まで、NeuroD1のがんへの関与について
3. 神経芽腫の治療方法について
4. 神経芽腫における、NeuroD1とALKの発現と予後の関係について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。