

## 審査の結果の要旨

氏名 小澤 毅士

本研究は大腸癌の進展において重要な役割を演じていると考えられる Notch3 シグナル、Notch1 シグナルの臨床病理学的意義を明らかにするために、Stage II-III 大腸癌切除検体を用いて大腸癌細胞における Notch3、Notch1 蛋白発現を評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. 核における Notch3 蛋白(核 Notch3 蛋白)、Notch1 蛋白(核 Notch1 蛋白)はそれぞれ 38%、37%に発現していた。
2. 臨床病理学的因子との相関の検討において、核 Notch3 蛋白発現は、分化度と負の相関を、静脈侵襲と正の相関を認めた。細胞質における Notch3 蛋白(細胞質 Notch3 蛋白)発現は、静脈侵襲と正の相関を認めた。一方、核 Notch1 蛋白発現はリンパ節転移と正の相関を、細胞質における Notch1 蛋白(細胞質 Notch1 蛋白)発現は分化度と負の相関を、静脈侵襲と正の相関を認めた。
3. 予後、遠隔再発との相関を検討すると、核 Notch3 蛋白発現、核 Notch1 蛋白発現は共に Stage II-III 大腸癌において遠隔再発と正の相関を認めた。一方、細胞質 Notch3、細胞質 Notch1 蛋白発現は、全生存率、遠隔再発ともに相関を認めなかった。
4. Stage 別に核 Notch3 蛋白発現、核 Notch1 蛋白発現と予後、遠隔再発との相関を検討すると、Stage II において核 Notch3 蛋白発現、核 Notch1 蛋白発現は遠隔再発と正の相関を認めた。一方、Stage III においては全生存率、遠隔再発ともに相関を認めなかった。
5. 核 Notch3 蛋白、核 Notch1 蛋白共に陰性の症例は 47%に、どちらかが陽性の症例は 31%に、共に陽性の症例は 22%に認めた。
6. 臨床病理学的因子との相関の検討において、核 Notch3 蛋白、核 Notch1 蛋白共発現は、分化度と負の相関を、リンパ節転移と正の相関を認めた。
7. 予後、遠隔再発との相関を検討すると、核 Notch3 蛋白、核 Notch1 蛋白共に陽性の症例は、共に陰性の症例と比較して遠隔再発が有意に多く、またどちらかが発現した症例と比較して、遠隔再発が多い傾向を認めた。
8. NCBI (National Center for Biotechnology Information)における2つの Public database (GSE14333, GSE17538)を用いて Notch3、Notch1 mRNA 発現と予後、再発の相関を検討すると、2つのデータベースにおいて Notch3 mRNA 発現が再発と正の相関を認めたのに対し、Notch1 mRNA 発現は GSE14333 では再発と負の相関を認め、GSE17538 では相関を認めな

かった。

以上、本論文は、Notch シグナルが、ICD(Intracellular domain)が細胞質から核に移行し伝達されることに着目し、ICD に対する抗体を用いて核における Notch3 蛋白、Notch1 蛋白を評価し、Stage II 大腸癌において遠隔再発と関与することを明らかにした。本研究は、Notch3、Notch1 シグナルが治療対象や、Stage II 大腸癌における再発高危険群選別の有用なバイオマーカーやとなり得る可能性を示し、大腸癌の研究において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。