



Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using <sup>125</sup>I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004)

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高木, 玄教 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000374">https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000374</a>

## 論文内容要旨

しめい 氏名	たかぎ ひろのり 高木 玄教
学位論文題名	Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using <sup>125</sup> I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004) (Delta-like 1 homolog (DLK1) の治療標的としての可能性と <sup>125</sup> I 標識抗 DLK1 抗体を用いた肺癌モデルにおける放射免疫療法への応用)
<p><b>【背景】</b> 近年、細胞増殖調節機構とされる Notch receptor ligand family が小細胞肺癌(SCLC)の治療標的として注目されている。今回、Notch ligand の1つである Delta-like 1 homolog(DLK1)を、SCLC および非小細胞肺癌(NSCLC)での発現率および臨床的意義について検討した。また、腫瘍傷害性を有するα線内用療法への応用を念頭に、DLK1 の治療標的としての可能性を検証した。</p> <p><b>【方法】</b> SCLC および NSCLC のうち検討可能な切除症例それぞれ 112 例および 101 例を対象に、免疫組織化学法で DLK1 の発現率とその臨床的特徴を検討した。また、SCLC 細胞上の DLK1 を標的として、抗 DLK1 抗体を、α線放出核種 <sup>211</sup>At と同族の核種 <sup>125</sup>I で標識した複合体 (<sup>125</sup>I 標識抗 DLK1 抗体) を作成し Radioimmunotherapy(RI 療法)の可能性を細胞実験と動物実験で検討した。</p> <p><b>【結果】</b> SCLC および NSCLC の臨床検体で、DLK1 の陽性率はそれぞれ 20.5%および 16.8%であった。NSCLC 切除例において、DLK1 陽性群では、陰性群と比較し無再発生存期間が有意に短かった(p&lt;0.01)が、全生存期間に差はなかった。SCLC においては、DLK1 の発現により予後に差はなかった。DLK1 高発現のヒト SCLC やヒト神経芽細胞腫の培養細胞において、<sup>125</sup>I 標識抗 DLK1 抗体は腫瘍細胞上の DLK1 と特異的な結合が見られ、さらに担癌モデルマウスにおいても、同複合体は腫瘍に特異的に取り込まれた。</p> <p><b>【結論】</b> 原発性肺癌において DLK1 は一定数の発現があり、RI 療法の治療標的となり得ると考えられた。臨床的特徴として NSCLC では術後再発の予測因子となる可能性が示唆され、さらに基礎実験においては、抗 DLK1 抗体を用いた RI 療法開発の可能性が示された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

令和4年 7月 19日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

## 記

学位申請者氏名 高木玄教

学位論文題名 Delta-like 1 homolog (DLK1) as a possible therapeutic target and its application to radioimmunotherapy using <sup>125</sup>I-labelled anti-DLK1 antibody in lung cancer models (HOT1801 and FIGHT004)

(Delta-like 1 homolog (DLK1) の治療標的としての可能性と <sup>125</sup>I 標識抗 DLK1 抗体を用いた肺癌モデルにおける放射免疫療法への応用)

## 審査結果要旨

近年、細胞増殖調節機構とされる Notch receptor ligand family が治療標的として注目されている。本研究では Notch ligand の1つである Delta-like 1 homolog (DLK1) を、小細胞肺癌 (SCLC) および非小細胞肺癌 (NSCLC) での臨床的意義について検討した。方法としては、SCLC 112 例、NSCLC 101 例を対象に、免疫組織化学法で DLK1 の発現率を検討した。また、SCLC 細胞上の DLK1 を標的として、抗 DLK1 抗体を、 $\alpha$  線放出核種 <sup>211</sup>At と同族の核種 <sup>125</sup>I で標識した複合体 (<sup>125</sup>I 標識抗 DLK1 抗体) を作成し Radioimmunotherapy (RI 療法) の可能性を細胞実験と動物実験で検討している。

SCLC および NSCLC の臨床検体で、DLK1 の陽性率はそれぞれ 20.5% および 16.8% であった。NSCLC 切除例において、DLK1 陽性群では、陰性群と比較し無再発生存期間が有意に短かった ( $p < 0.01$ ) が、全生存期間に差はなかった。SCLC においては、DLK1 の発現により予後に差はなかった。DLK1 高発現のヒト SCLC やヒト神経芽細胞腫の培養細胞において、<sup>125</sup>I 標識抗 DLK1 抗体は腫瘍細胞上の DLK1 と特異的な結合が見られ、さらに担癌モデルマウスにおいても、同複合体は腫瘍に特異的に取り込まれた。

審査会では、以下の質問が主査・副査からおこなわれた

- 1) DLK1 の免疫染色評価における、陽性カットオフの設定の妥当性について、過去の文献にあわせたという以外の、今回の研究の目的にあった設定説明が必要 (ROC カーブでの検討、カットオフを変化させたときの予後との相関など)
- 2) 本来は SCLC に類似する LCNEC を、NSCLC として分類し検討した理由はなにか
- 3) NSCLC において喫煙者と非喫煙者で Notch signal pathway の関与の違いについて報告はあるか
- 4) 動物実験での標識抗体の体内分布では、腫瘍特異性が低いですが、抗体を腫瘍部位にもう少し特異的に取り込ませるにはどのような方策が必要か
- 5)  $\alpha$  線を出す核種を標識した抗体で、培養細胞に取り込まれ、腫瘍細胞が死滅するかどうか、また、

動物実験で腫瘍の壊死や縮小が得られるか

6) DLK1 の細胞生物学的な役割はなにか、その阻害では細胞障害はおこせないのか

申請者はこれら指摘事項に対して、それぞれに追加解析や修正をおこない（別紙参照）、最終的には博士課程研究論文として十分な新規性、重要性、妥当性を有するものとなった。

本研究は、がん領域で昨今研究が進む Notch signal pathway に関連してまだ詳細な機能的解明が明らかになっていないリガンド分子 DLK1 にいち早く注目し、肺癌の再発リスクとの関連という臨床的意義を初めて明らかにしようとした研究であり、さらに基礎実験で治療ターゲットとしての端緒を切り開いたという意味でも肺癌治療開発において一定の貢献を果たしていると考ええる。進歩が著しい肺癌治療法の開発においては、がん組織の形態学的分類から分子遺伝学的分類へと移行しつつある中で対象症例をどのように分類し解析していくかという課題が残るが、今後の検討を期待するとともに、本研究は本学医学博士授与に十分に値する研究成果であると考ええる。

論文審査委員 主査 佐治重衡  
副査 金沢賢也  
副査 鈴木 理