

TrkB/BDNF signaling pathway is a potential therapeutic target for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma

尾立, 西市

Department of Cancer Therapy and Research, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<https://doi.org/10.15017/26360>

出版情報 : 九州大学, 2012, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (C) 2012 Elsevier Ireland Ltd.

氏 名： 尾立 西市

論文題名： TrkB/BDNF signaling pathway is a potential therapeutic target for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma

(TrkB/BDNF シグナル経路は肺大細胞神経内分泌癌の治療標的である)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

トロポミオシン関連キナーゼ B (TrkB) は様々な癌種において腫瘍の進展に重要な役割を果たしていることが報告されている。しかしながら、肺癌、特に大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) における TrkB の生物学的な意義についてはほとんど知られていない。そこでこの研究では、臨床組織検体における TrkB とそのリガンドである脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現、LCNEC の浸潤能及び腫瘍形成能に与える TrkB と BDNF の影響を解析した。104 例の原発性肺癌患者からの検体を用い TrkB と BDNF の発現を免疫組織化学染色で解析したところ、神経内分泌腫瘍が非神経内分泌腫瘍に比べ TrkB と BDNF の発現が有意に高かった。特に神経内分泌腫瘍の一亜型である LCNEC は、もう一つの神経内分泌腫瘍の組織型である小細胞肺癌 (SCLC) と比べ、有意に TrkB と BDNF が高かった。また、LCNEC では TrkB と BDNF の発現に有意な相関が認められたが、SCLC では認められなかった。細胞株を用いた実験系では、BDNF を投与することで、LCNEC 細胞のマトリジェルへの浸潤能が亢進した。一方、TrkB または BDNF の阻害を行うとマトリクスメタロプロテアーゼ - 2、マトリクスメタロプロテアーゼ - 9 の活性、浸潤能が抑制された。一方、BDNF の投与は、LCNEC 細胞のソフトアガーでの足場非依存性コロニー形成を増加させ、TrkB または BDNF の阻害を行うと足場非依存性コロニー形成が抑制された。マウスの実験系では、control-siRNA を導入した LCNEC 細胞株を皮下移植した 6 匹のヌードマウスでは、6 匹中 4 匹のヌードマウスに腫瘍形成を認めたが、TrkB を siRNA でノックダウンさせた LCNEC 細胞株を皮下移植したマウスでは、6 匹全てで腫瘍の形成を認めなかった。結論として、BDNF/TrkB 経路は、LCNEC の浸潤能や腫瘍形成能という腫瘍の悪性化に関与しており、未だ標準治療が確立していない LCNEC の治療標的となり得る。