九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B signaling pathway contributes to the aggressive behavior of lung squamous cell carcinoma

大薗, 慶吾

https://hdl.handle.net/2324/1866271

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

（別紙様式２）

氏　　名	大薗　慶吾
論　文　名	Brain-derived neurotrophic factor / tropomyosin-related kinase B signaling pathway contributes to the aggressive behavior of lung squamous cell carcinoma
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　中西　洋一 副　査　　九州大学　　教授　　前原　喜彦 副　査　　九州大学　　教授　　岩城　徹

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

トロポミオシン関連キナーゼ（tropomyosin-related kinase、以降 Trk）ファミリーは TrkA、TrkB と TrkC から成り、様々な癌腫において腫瘍の進展及び/または制御に重要な役割を果たしている。しかし、Trk ファミリーのヒト肺扁平上皮癌（squamous cell carcinoma、以降 SCC）における生物学的重要性は殆どわかっていない。そこで申請者らは Trk ファミリー構成要素の蛋白発現を 99 例の SCC 患者検体を用いて調査し、また、肺 SCC 細胞株を用いて Trk の発現と浸潤能/増殖能との関連を調べた。免疫組織化学的な TrkB の発現は有意に脈管侵襲（P=0.004）、リンパ節転移（P<0.001）、進行度（P=0.0015）と相関していた。TrkB が高発現している患者の全生存期間は TrkB 低発現の患者に比較して有意に短かった（P=0.0110）。TrkA/TrkC 蛋白発現と予後との関連はなかった。

in vitro 解析において、TrkB のリガンドである脳由来神経栄養因子（brain-derived neurotrophic factor、以降 BDNF）、ならびに TrkB を Trk 阻害剤 K252a または siRNA(BDNF-siRNA、TrkB-siRNA)で阻害したところ、肺 SCC 細胞の浸潤能、遊走能、増殖能が抑制された。組換型ヒト BDNF の投与は浸潤能、遊走能及び増殖能を増強させ、それらは K252a で抑制された。肺 SCC 細胞に TrkB-siRNA の遺伝子導入をすると E-カドヘリンの蛋白発現が上昇し、ビメンチンの発現が減少した。マトリックスメタロプロテアーゼ-2（Matrix metalloproteinase-2）によるゼラチン分解は TrkB-siRNA を遺伝子導入した肺 SCC 細胞においては減少した。

したがって、TrkB の高発現は浸潤能/増殖能が BDNF/TrkB シグナル経路によって促進されることで肺 SCC において予後不良の予測因子となり、肺 SCC の治療標的の一つとなりうる。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。