

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

大園, 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）

氏 名：大藪 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**

(脳由来神経栄養因子/トロポミオシン関連キナーゼ B シグナル伝達は肺扁平上皮癌の悪性度に寄与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

トロポミオシン関連キナーゼ(The 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。Trk ファミリーのヒトの肺扁平上皮癌 (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。そこで我々は Trk ファミリー構成要素の蛋白発現の臨床学的な重要性を 99 例の SCC 患者検体を用いて調査し、肺 SCC 細胞株を用いて Trk ファミリーの生物学的な重要性を明らかにするために 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 の高発現は有意に脈管侵襲 ($P=0.004$)、リンパ節転移 ($P<0.001$)、進行症例と関連していた ($P=0.0015$)。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 蛋白発現は予後不良の予測因子ではなかった。

in vitro 解析では脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor、以降 BDNF)(TrkB のリガンド) 及び TrkB を K252a(Trk 阻害剤)または siRNA(BDNF-siRNA, TrkB-siRNA)で阻害した所、肺 SCC 細胞の浸潤能、遊走能、増殖能を抑制した。組換え型ヒト BDNF (recombinant human BDNF、以降 rhBDNF)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 細胞において TrkB-siRNA の遺伝子導入では E-カドヘリンの蛋白発現を上昇させ、ビメンチンの発現を減少させた。マトリックスメタロプロテアーゼ-2 (Matrix metalloproteinase-2、以降 MMP-2)により調整されたゼラチン分解は TrkB-siRNA を遺伝子導入された肺 SCC 細胞において減少した。

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事で肺 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。