

Tropomyosin-related kinase B mediated signaling contributes to the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer

川元, 真

<https://hdl.handle.net/2324/2236131>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏 名：川 元 真

論 文 名：Tropomyosin-related kinase B mediated signaling contributes to
the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer
(TrkB を介するシグナル経路は胆嚢癌の悪性化誘導に関与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

神経栄養因子受容体 TrkB/脳由来神経栄養因子 BDNF シグナル経路は癌の悪性化に関与するという報告が増えつつあるが、胆嚢癌における意義は不明である。そこで本研究では胆嚢癌における TrkB/BDNF シグナル経路の生物学的意義について解析した。胆嚢癌切除標本 69 例を用いた免疫組織化学染色では 63 例に TrkB の発現を認めた。腫瘍の浸潤最前部における TrkB の発現強度は T 因子、臨床病期、生存率に有意に相関した。TrkB を発現する胆嚢癌細胞株 (K-ras mutant, wild を含む) を用いた実験系では、BDNF 添加による TrkB シグナル経路の刺激により浸潤能は有意に亢進し、汎 Trk 阻害剤である K252a の添加や TrkB を標的とした siRNA の導入により、増殖能や浸潤能は有意に低下した。また浸潤能変化の機序として、上皮間葉転換やマトリックスメタロプロテアーゼ -2, -9 の活性化が関与した。さらに TrkB を標的とした siRNA を導入した胆嚢癌細胞株では、低酸素誘導因子 HIF-1 α や血管内皮増殖因子 VEGF-A, C, D の発現が低下した。マウスを用いた実験系では、TrkB を標的とした siRNA を導入した胆嚢癌細胞株の皮下移植群において、腫瘍形成能や腫瘍増殖能は有意に抑制された。これらの結果は、TrkB/BDNF シグナル経路が、胆嚢癌において、癌の悪性化 (増殖能, 浸潤能, 血管リンパ管新生能, 腫瘍形成能) に関与しており、癌低酸素微小環境において、より活性化していることを示唆している。従って、TrkB/BDNF シグナル経路は、治療選択肢の極めて限られた胆嚢癌において、K-ras 変異の有無によらず有効な新規治療標的となる可能性がある。