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

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)

（別紙様式２）

氏　　名	川元　真
論　文　名	Tropomyosin-related kinase B mediated signaling contributes to the induction of malignant phenotype of gallbladder cancer
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　田口　智章 副　査　　九州大学　　教授　　中山　敬一 副　査　　九州大学　　教授　　森　正樹

論　文　審　査　の　結　果　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。腫瘍の浸潤最深部における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によるTrkB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やsiRNAによるTrkBの抑制により、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siRNAを用いたTrkB経路の阻害では低酸素誘導因子HIF-1α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、siRNAを用いてTrkB経路を阻害した胆嚢癌細胞株の皮下移植では、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変異によらず有効な新規治療標的となる可能性があることが判明した。

以上の成績はこの方面の研究に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、各調査委員会に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き種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって、予備調査委員合意の結果、試験は合格とした