

学位授与番号	医博甲第1380号		
学位授与年月日	平成11年7月31日		
氏名	安居利晃		
学位論文題目	大腸癌における神経成長因子の発現		
論文審査委員	主査	教授	三輪晃一
	副査	教授	渡邊洋宇
		教授	磨伊正義

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

神経成長因子 (Nerve growth factor, NGF) は、ニューロンの生存維持と細胞分化を調節する代表的な神経栄養因子である。NGFが、ほかの多くの神経栄養因子と異なるところは、肥満細胞・マクロファージ・リンパ球などの免疫担当細胞に作用し、これら細胞の生存維持・分化誘導や化学伝達物質の分泌促進などにも関わっていることである。一方、消化器癌の癌巣にはしばしば免疫担当細胞が浸潤しており、癌細胞はこの免疫担当細胞から、腫瘍免疫だけでなく、増殖および転移・浸潤などで影響を受けていることが知られている。しかし、これまでに消化器癌とNGFの関係を検討した報告はみられない。本研究では、NGFの遺伝子および蛋白レベルでの発現とその生物学的活性の有無をヒト大腸癌培養細胞12株 (CaR-1, RCM-1, SW837, SW48, SW480, SW620, Colo201, Colo320DM, HT-29, LS174T, HCT-15, DLD-1) および外科的に切除された27例の原発性大腸癌で検索した。

得られた成績は以下のように要約される。

- 1) ヒト大腸癌培養細胞株における NGF mRNA ならびに蛋白の発現をそれぞれ逆転写-PCR 法、および免疫組織化学染色により解析した結果、いずれも12株中9株 (75%) に発現を認めた。
- 2) NGF蛋白発現を認めた SW620, CaR-1および SW48細胞株の培養細胞上清を PC12細胞へ添加したところ、PC12細胞の突起を有意に伸長した。さらに、この突起伸長は抗 NGF中和抗体により著明に抑制された。
- 3) 原発性大腸癌組織の NGF mRNA の発現を逆転写-PCR 法により検索したところ、27例中25例 (95%) に陽性で、その局在は遺伝子組織化学法により癌細胞であることが確かめられた。
- 4) 原発性大腸癌組織の NGF蛋白を免疫組織化学染色により検出した結果、27例中20例 (74%) に発現を認めた。

以上より、大腸癌細胞は生物学的活性を有する NGF蛋白を合成・分泌していることが明らかにされた。この成績より、大腸癌細胞から分泌される NGF蛋白は、腫瘍組織内に浸潤してきた肥満細胞、マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞にパラクリンの作用し、これら細胞を介して、間接的に癌の増殖や浸潤・転移に影響を与えている可能性が示唆された。