



Title	Sympathetic innervation induced by nerve growth factor promotes malignant transformation in gastric cancer
Author(s)	伊丹, 偉文
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103086
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伊丹 偉文
論文題名 Title	Sympathetic innervation induced by nerve growth factor promotes malignant transformation in gastric cancer (nerve growth factorによる交感神経支配が胃癌の悪性化促進に与える影響)
論文内容の要旨 〔目 的(Objective)〕 交感神経は、神経終末で分泌されるカテコールアミンの局所放出と副腎由来のカテコールアミンの全身循環により、体内の多くの臓器を制御している。交感神経は腫瘍組織内にも存在し、腫瘍内の交感神経密度(Sympathetic Nerve Density; SND)が高い症例は、前立腺癌や膵臓癌において予後不良であると報告されている。さらに、交感神経終末から放出される神経伝達物質であるノルアドレナリンは、β-アドレナリン受容体(AR)に結合し、さまざまな腫瘍の悪性化を促進することが知られている。近年、我々の研究室では胃癌におけるβ2-ARの高発現が予後不良因子であることを報告した。しかし、胃癌組織におけるSNDの増加が予後不良因子であるかどうかは不明である。さらに、腫瘍微小環境における交感神経の軸索伸長を引き起こすとされるnerve growth factor (NGF)の発現および役割についても不明である。そこで本研究では、胃癌細胞におけるNGFの高発現が腫瘍微小環境におけるSNDの増加を促し、ノルアドレナリンのレベルを上昇させ、腫瘍の悪性度を促進するかについて検討を行った。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 2013年1月から2016年12月の間に、R0切除術を受け、pT2以深およびpStage II-IIIと診断された胃癌患者131人を対象に、免疫組織化学染色法を用いて交感神経線維およびNGF発現を評価した。交感神経線維はTyrosine hydroxylase抗体を用いて染色し、200倍視野における交感神経線維面積のhot spot 5か所の平均をSNDとし、中央値に基づきSND High群およびLow群に分類した。NGF染色強度は0、1+、2+、3+の4段階で評価し、NGF染色強度2+以上をNGF高発現群、それ以外をNGF低発現群とした。その結果、SND High群ではLow群と比較して未分化型腺癌の割合が有意に多く、病理学的T因子、N因子、Stageが高度である症例が多かった。一方、NGF発現に関しては、両群間で臨床病理学的因子に有意差は認められなかったが、NGF高発現群では低発現群と比較してSNDの有意な上昇が認められた。全生存期間(OS)のKaplan-Meier解析では、SND High群はLow群に比べ有意に予後不良であった。同様に、NGF発現においても、高発現群は低発現群よりも有意に予後不良であった。 in vitro実験では、胃癌におけるNGFの高発現が交感神経伸長を促進させるかどうかを調べるため、交感神経モデルとしてPC12細胞を使用し、胃癌細胞株(MKN45、KATOIII)との共培養実験を行った。PC12細胞は、NGF存在下で交感神経様に分化し、神経突起が伸長することが知られている。NGF高発現株であるMKN45との共培養は、NGF低発現株であるKATOIIIとの共培養と比較し、有意にPC12細胞の神経突起の伸長を認めた。一方で、MKN45細胞のSiRNA導入によるNGF遺伝子ノックダウンによりこれらの神経突起の伸長は有意に抑制された。 さらに、胃癌細胞においてノルアドレナリンが悪性化を促進するかどうかを確認するため、ウェスタンブロット法を用いてそれぞれの胃癌細胞株(MKN45、KATOIII、NUGC3)におけるα1、α2、β1、β2、β3のARを評価したところ、全ての胃癌細胞株でβ2-ARが最も高発現であった。定量的リアルタイムPCRでは、胃癌細胞株(MKN45、KATOIII)はノルアドレナリン暴露により、E-cadherin発現の低下、N-cadherin発現の上昇を認め、上皮間葉転換の促進を認めた。また、胃癌細胞株(MKN45、NUGC3)はノルアドレナリン暴露により、Invasive Assayでの浸潤能は有意に増加しており、Wound Healing Assayにおいても遊走能の有意な上昇を示した。 〔総 括(Conclusion)〕 NGF高発現の胃癌では、腫瘍微小環境の交感神経密度が上昇し、ノルアドレナリンシグナル伝達の増加を通じて腫瘍悪性化が促進していると考えられた。以上より、交感神経の活性化を抑制することで、胃癌に対する有効な新規治療となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)			
伊丹 偉文			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授	新谷 稔
	副 査	大阪大学教授	貴島 晴久

論文審査の結果の要旨

本研究では、免疫組織化学染色を用いてヒトの胃癌切除組織における交感神経密度(SND)と神経成長因子(NGF)の関係について調べた。その結果、組織内でのNGFの発現が高い症例ほどSNDは増加しており、予後も不良であった。また細胞株実験では、NGF高発現の胃癌細胞株との共培養により、交感神経モデル細胞であるPC12細胞の神経伸長が促進されたが、NGFをノックダウンした胃癌細胞株では神経伸長が抑制された。さらに、胃癌細胞株にノルアドレナリンを添加すると、上皮間葉転換の上昇を認め、浸潤能や遊走能の促進も認められた。以上より、NGF高発現の胃癌においては腫瘍組織内の交感神経支配の増強により、ノルアドレナリンシグナルを介した悪性度の上昇が起こっていると考えられた。したがって、交感神経の活性化を抑制することで、胃癌に対する有効な新規治療となる可能性が示唆された。

本研究はScientific Reports誌に掲載され、学位の授与に値すると考えられる。