

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	田 島 佑 樹
主 論 文 題 名				
Association of surfactant protein D with pulmonary metastases from colon cancer (サーファクタントプロテインDと大腸癌肺転移の関連に関する研究)				
(内 容 の 要 旨)				
サーファクタントプロテインD (Surfactant protein D (SP-D)) は、肺胞Ⅱ型上皮細胞で産生される糖蛋白であり、肺の恒常性を保つだけでなく、LPS などの細菌に対する一次免疫応答に関与していることが知られている。近年、SP-DはEGFシグナリングの抑制を介して腫瘍の浸潤、転移能を抑制することが肺癌細胞株において報告された (Y Hasegawa et al. Oncogene, 2014 Mar 10)。しかしながら、SP-Dと大腸癌肺転移の関連についてはいまだ明らかにされていない。本研究では、SP-Dが大腸癌肺転移の進行を抑制すると仮説を立てた。 大腸癌細胞株CMT-93に対し、SP-D投与下にWound healing assay、Invasion assayを施行したところ、SP-DはCMT-93の増殖能、遊走能、および浸潤能を有意に抑制した。また、別の大腸癌細胞株HCT116も用いて同様の実験を行ったところ、同様にSP-DはHCT116の増殖能、遊走能、および浸潤能を有意に抑制した。6週齢のC57/BL6マウス、およびSP-D knock outマウスに対して、CMT-93を尾静脈注射により投与し、肺転移モデルマウスを作成した。投与後8週間、10週間後にCT検査を行った上で、12週間後にsacrificeして病理学的に評価を行ったところ、画像検査、病理検査ともにSP-D knock outマウスでは、C57/BL6マウスと比較し、有意に肺転移が多く認められた。 さらに、肺転移モデルマウスの肺転移組織を採取して初代細胞培養を行い、肺転移由来培養腫瘍細胞 (CMT-93 pulmonary metastasis (CMT-93 PM)) を作成した。CMT-93 PMは、Wound healing assay、Invasion assayにおいて、もとのCMT-93と比較して、高い増殖能、浸潤能を示し、SP-Dによる腫瘍の抑制作用は減弱化されていた。両細胞を尾静脈注射により投与し、肺転移モデルマウスを作成したところ、CMT-93 PMにおいて高頻度で肺転移が認められた。EGFシグナリングの下流シグナルをみるために、下流シグナルの1つであるAktの発現に関して、ELISAにより解析を行ったところ、CMT-93、CMT-93PMともにSP-Dの投与により発現の低下が認められ、CMT-93PMでは低下の程度は抑制されていた。 以上から、SP-Dは、EGFシグナリングを介して、大腸癌肺転移の進行を抑制する可能性が示唆され、将来的にSP-Dは大腸癌肺転移に対する治療になりえると考えられた。				