

学位授与番号	甲第 1661 号
学位授与年月日	平成 16 年 12 月 31 日
氏 名	芳 炭 哲 也
学位論文題目	Thiazolidinedione, a peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand, inhibits growth and metastasis of HT-29 human colon cancer cells through differentiation-promoting effects (Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- γ) の特異的リガンドである thiazolidinedione は大腸癌細胞株 HT-29 を分化誘導を介して増殖および転移を抑制する)
論文審査委員	主 査 教 授 金 子 周 一 副 査 教 授 渡 邊 剛 教 授 佐 藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) は、細胞内の蛋白発現を調節する核内受容体であり、脂肪細胞の分化誘導のみならず、乳癌や大腸癌などの固形癌においても分化誘導を介した増殖抑制効果が報告されている。しかし、転移抑制効果については明らかにされていない。本研究では、PPAR- γ の特異的リガンドである thiazolidinedione (TZD) の大腸癌細胞株 HT-29 に対する増殖および転移抑制について検討した。方法は TZD を用い以下の変化を調べた。分化誘導関連分子の推移、HT-29 細胞の増殖抑制効果、細胞周期関連分子の推移、E-cadherin 及び β -catenin の細胞内局在の変化。また動物実験ではヌードマウス直腸移植モデルを用い、増殖及び転移の抑制効果を調べた。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) TZD 処理により、differentiation-related gene-1(Drg-1) 及び E-cadherin の発現が増強し、HT-29 細胞の分化誘導が確認された。
- 2) TZD の濃度依存性に HT-29 細胞の増殖は抑制された。
- 3) TZD 処理により、p21^{Waf1} 蛋白の発現増強が認められ、それに伴いリン酸化 Rb 蛋白の発現が減少し、その結果 HT-29 細胞は G1 arrest の状態で cytostatic に抑制された。
- 4) TZD 処理により、細胞膜上の E-cadherin 蛋白の発現増強に伴って、核内および細胞質内 β -catenin 蛋白が減少し、細胞膜上の β -catenin 蛋白が増加するといった β -catenin 蛋白の再分布現象が観察された。Western blotting 法では β -catenin 蛋白量は変化を認めなかったが、tyrosin リン酸化 β -catenin 量は減少した。
- 5) *In vivo* 実験では TZD は直腸移植モデルの原発巣増殖を抑制し、傍大動脈リンパ節及び肺転移を完全に阻止した。

これらの結果より、PPAR- γ を標的にした TZD 治療は、分化誘導を介して大腸癌細胞の増殖を cytostatic に抑制し、metastatic phenotype を減弱させ、tumor dormancy を誘導した。

本研究は TZD の大腸癌細胞増殖、転移抑制を示したもので、大腸癌転移の予防に寄与する価値ある研究と評価された。