

審査の結果の要旨

氏名 中島 健太

本論文は「PPAR γ アゴニストによる化学療法抵抗性がん細胞の凝集塊形成に関する研究」と題し、PPAR γ アゴニストの胃癌細胞株 MKN45 における凝集塊形成作用が上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition :EMT) の阻害によって発揮されていることをトランスクリプトームおよびプロテオミクス解析から示したものを纏めたもので、5章より構成されている。

第1章では、「序論」と題して PPAR γ の生理機能、PPAR γ の癌細胞における役割と PPAR γ アゴニストの抗癌作用、癌細胞における上皮間葉転換と PPAR γ について学術的背景を論じた後、本論文の目的について示している。

第2章では、「化学療法剤抵抗性癌細胞に及ぼす PPAR γ アゴニストの作用」と題して、まず既存の PPAR γ フルアゴニストが MKN45 細胞において細胞凝集塊形成を誘導することを示した。次に、化合物スクリーニングから新規に取得した選択的 PPAR γ パーシャルアゴニスト Comp A もフルアゴニスト同様に MKN45 細胞凝集塊形成を誘導すること、細胞凝集塊形成誘導能と脂肪細胞分化誘導能とが正相関することを見いだした。また、siRNA を用いた *PPARG* の loss of function 実験から PPAR γ アゴニストによる細胞凝集塊形成が PPAR γ 依存的であることを明らかにした。さらに、トランスクリプトーム解析の結果から PPAR γ アゴニストが既知の脂肪酸代謝関連遺伝子に加え、MKN45 細胞において細胞の分化や TGF β 経路に関連する遺伝子発現を制御すること、上皮系マーカー遺伝子を誘導し、間葉系マーカー遺伝子の発現を低下させることから EMT を阻害する可能性を明らかにした。これらの結果を踏まえ、*in vivo* における PPAR γ アゴニストの作用を検討した結果、MKN45 静脈内投与転移モデルにおいて PPAR γ アゴニストがマウスの生存期間を延長させる傾向を示したこと、マウスゼノグラフトモデルにおいて抗腫瘍効果を示さない CDDP が PPAR γ アゴニストとの併用によって用量依存的に抗腫瘍効果を発揮したことから PPAR γ アゴニストが EMT を阻害して癌細胞の転移能の抑制および治療抵抗性を解除することを明らかにした。

第3章では、「プロテオミクス解析を用いた PPAR γ 相互作用タンパクの同定と MKN45 細胞凝集塊誘導作用に及ぼす影響」と題して、MKN45 細胞凝集塊誘導に関与する PPAR γ の共役因子を同定することを目的とし、ショットガンプロテオミクス法によって Comp A 存在下で PPAR γ に相互作用する約 150 個のタン

パクを同定した。その中でも CompA 存在下で相互作用が増強されるタンパク質を 6 種 (MED12、MECP2、MED4、PHB2、BCLF1、ITB4) 同定した。中でも、相互作用ペプチド同定数が最も増加した MED12 を MKN45 細胞においてノックダウンすると、PPAR γ アゴニストによる細胞凝集塊形成が減弱することが明らかとなった。さらにトランスクリプトーム解析の結果より、PPAR γ -MED12 依存的に誘導される遺伝子として FCGBP を見いだした。最後に、FCGBP をノックダウンした MKN45 細胞では、PPAR γ アゴニストによる凝集塊形成が減弱することを示した。

第 4 章では、「考察」と題して、第 2 章および第 3 章において得られた結果から MKN45 細胞における PPAR γ アゴニスト依存的な転写複合体形成に伴う可塑性制御に関わる遺伝子発現制御機構、PPAR γ による糖・脂質代謝制御と可塑性制御および選択的 PPAR γ アゴニストの治療薬としての可能性について考察した。

第 5 章では、結語と題して、各章の主たる研究成果を総括している。

以上、本論文は PPAR γ アゴニストが EMT を阻害することによって化学療法抵抗性癌に対する治療薬になる可能性をトランスクリプトームおよびプロテオミクス解析の結果から明らかにしたものである。とりわけ、本論文において PPAR γ には糖・脂質代謝に関わる遺伝子発現制御に加え、MED12 との相互相互作用を介して細胞の可塑性制御にも関与することを示したものであり、新規性を含め学位請求論文として十分な内容であると判断される。

よって本論文は博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。