

氏 名	伊 丹 淳 ^{い た み あつし}
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2651 号
学位授与の日付	平成 15 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 分 子 医 学 系 専 攻
学位論文題目	Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor γ inhibit growth of pancreatic cancers both in vitro and in vivo (ペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター γ は膵癌の増殖を in vitro でも in vivo でも抑制する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 中 尾 一 和 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

膵臓癌は最も悪性な癌の一つで、外科的治療以外に数多くの化学療法が試みられてきたが、進行膵臓癌の予後は改善されていない。したがって、新たな治療法の確立が急務である。

本研究では、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) について検討した。PPAR γ は、脂肪細胞の分化に関与する核内受容体の一つである。この因子に着目した理由は、1) 脂肪細胞がその分化過程で最終分化を迎えるとき、増殖が停止する。その正常過程を癌細胞にもおこさせて増殖を停止させることができないか、と言うこと、2) PPAR γ のリガンドの一つに抗糖尿病薬であるチアゾリジン誘導体がある。膵臓が糖尿病ときわめて関連性が深い臓器であることを考えると、PPAR γ が膵臓癌に対して特殊な働きをする可能性があるのではないか、と言うことである。

まず、PPAR γ の膵臓における発現を検討した。PPAR γ は検討した膵癌細胞株 5 株、AsPC-1、BxPC-3、KMP-3、MIAPaCa-2、Panc-1 すべてに mRNA、蛋白レベルで発現していた。また膵癌症例の切除標本 47 例、肝転移巣 15 例ともに 80% 近く発現していた。膵癌細胞株 KMP-3、Panc-1 細胞に PPAR γ のリガンドであるチアゾリジン誘導体系抗糖尿病薬の一つ、トログリタゾンを投与すると、細胞増殖は抑制された。しかも投与後 5 日目ぐらいから差が見られはじめ、効果が細胞毒性でないことを示した。PPAR γ は転写因子としても働く核内受容体であるので、実際これらの細胞株で転写活性を有しているかをその応答配列をもったレポータープラスミドを導入してルシフェラーゼアッセイを行ったところ、トログリタゾン投与により転写活性の増強を認めた。増殖抑制効果の機序について検討するために Panc-1 細胞において、細胞周期を検討した。Panc-1 細胞にトログリタゾンを 48 時間接触させ、FACScan にて細胞周期解析を行うと、G1 期が増加し、S 期、G2/M 期は減少していた。細胞周期に変化をたらしめて因子について検討してみたところ、cdk inhibitor である p27 の増加が認められたが、p21 には変化が見られなかった。PPAR γ が脂肪細胞の分化に関与するという点から、KMP-3 細胞における、脂肪分化のマーカーである aP2 の発現を見ると、トログリタゾン投与で発現の誘導が見られ、膵癌細胞株であるに PPAR γ を強制発現させトログリタゾンを投与すると、その発現はさらに増強された。さらに、PPAR γ 強発現 KMP-3 細胞をトログリタゾン存在下に培養したところ、Oil red O 染色にて脂肪滴の蓄積が観察された。最後に、Panc-1 細胞をヌードマウスの皮下に注入し、腫瘍増殖を見ると、同じくチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾンを経口投与した群では増殖は有意に抑制された。

本研究では膵癌を正常な膵管上皮、もしくは脂肪細胞に分化させるのではなかったが、PPAR γ を介した脂肪細胞の最終分化に似た過程を取らせることにより、増殖が抑制でき、PPAR γ が膵癌の治療に対する新たな標的となる可能性が示唆された。他の癌種においても細胞増殖抑制効果が報告されているが、一方で PPAR γ を介さない抑制効果も報告されている。一層の詳細な検討により、PPAR γ と癌との関係についての理解がさらに深まるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

PPAR γ は、脂肪細胞の分化に関与する核内受容体の一つである。申請者は膵臓癌における PPAR γ 発現の意義について検討した。

〔方法〕 1) 膵臓癌細胞株及び切除標本における PPAR γ の発現の検討。2) 培養膵癌細胞へのトログリタゾン投与。3) ルシフェラーゼアッセイによる転写活性測定。4) FACScan による細胞周期解析。5) PPAR γ 強発現株の表現型の検討。6) 膵癌細胞を移植したヌードマウスへピオグリタゾンの経口投与。

〔結果〕 1) 膵癌細胞株 5 株すべてに発現しており、切除標本の原発巣、肝転移巣ともに 80% 近く発現していた。2) トログリタゾン投与で膵癌細胞株 KMP-3 と Panc-1 の細胞増殖は抑制された。3) トログリタゾン投与により転写活性の増強を強めた。4) FACScan にて G1 期の増加、S・G2/M 期の減少を認め、p27 の増加が一因と考えられた。5) トログリタゾン投与で、脂肪分化のマーカである aP2 の発現の誘導が見られ、さらに PPAR γ 強発現細胞ではその発現は増強され、Oil red O 染色で脂肪滴の蓄積が観察された。6) in vivo でも Panc-1 細胞増殖が抑制された。

〔結果〕 PPAR γ のリガンドであるチアゾリジン誘導体は in vitro でも in vivo でも膵癌細胞の増殖を抑制した。

以上の研究は PPAR γ と癌との関連の解明に貢献し、膵癌治療の新たな選択肢の開拓に寄与するところが多い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成15年9月3日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。