OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	PPARγ agonists inhibit cell growth and suppress the expression of cyclin D1 and EGF-like growth factors in ras-transformed rat intestinal epithelial cells
Author(s)	北村, 信次
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43117
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏名	北村信次（きたむらしんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第16551号
学位授与年月日	平成13年10月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	PPARγ agonists inhibit cell growth and suppress the expression of cyclin D1 and EGF-like growth factors in *ras*-transformed rat intestinal epithelial cells （PPARγアゴニストは活性型 *ras* 導入ラット腸上皮細胞においてサイクリンD1およびEGF様増殖因子の発現を阻害し細胞増殖を抑制する）
論文審査委員	（主査） 教授 松澤 佑次 （副査） 教授 門田 守人　教授 金倉 譲

論文内容の要旨

【目的】

Peroxisome proliferator-activated receptor（PPAR）γは主に脂肪組織に発現し、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターとして働く核内受容体である。我々はPPARγが大腸癌細胞株にも発現し、PPARγアゴニスト投与によって大腸癌細胞の増殖が抑制されることを報告してきた。*ras* oncogeneの活性型変異は、大腸癌に高頻度に認められ、cyclin D1やEGF様増殖因子の発現を増強することにより、大腸癌の増殖ならびにアポトーシス耐性に重要な役割を果たすことが報告されている。本研究の目的は、活性型 *ras* 導入ラット腸上皮細胞において、PPARγの活性化が細胞増殖とcyclin D1およびEGF様増殖因子の発現に及ぼす影響を検討し、PPARγの大腸癌細胞増殖抑制作用の機序を明らかにすることである。

【方法】

PPARγリガンドとしてはtroglitazone、rosiglitazone、15-deoxy-prostaglandin J_2を用いた。細胞はラット小腸由来細胞株IEC-6に活性型 *ras* を遺伝子導入して得られたIEC *ras* 細胞、およびIEC *ras* 細胞にヒトPPARγcDNAを遺伝子導入して得られた細胞株IEC *ras* PR82を用いた。細胞増殖と細胞周期の評価は色素排除法ならびにflow cytometry法により行った。

PPARγ、AP-1およびEtsの転写活性は各々のresponse elementを含むreporter geneを用いたluciferase assayとconsensus oligonucleotideを用いたelectrophoretic mobility shift assayにより評価した。Cyclin D1、heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor（HB-EGF）、amphiregulinのmRNA発現はnorthern blot法により検討した。さらに、cyclin D1、HB-EGF promoterのreporter geneを用いてluciferase assayを行った。

【成績】

1．PPARγリガンド投与によりIEC *ras* 細胞のPPARγ転写活性は変化しなかったが、IEC *ras* PR82細胞においてはPPARγ転写活性の有意な上昇を認めた。
2．PPARγ活性化によりIEC *ras* PR82細胞の増殖は経時的に抑制され、G1 arrestが誘導された。
3．PPARγ活性化によりIEC *ras* PR82細胞のcyclin D1、HB-EGFおよびamphiregulinの遺伝子発現は抑制された。また、cyclin D1およびHB-EGFプロモーター転写活性も抑制された。

4．PPARγ活性化により、cyclin D1とHB-EGFの転写に重要とされている転写因子AP-1およびEtsの転写活性も抑制された。

【総括】

PPARγアゴニストは活性型*ras*導入ラット腸上皮細胞において、G1 arrestを誘導し、cyclin D1およびEGF様増殖因子の転写を抑制することが明らかとなった。したがって、cyclin D1およびEGF様増殖因子の発現抑制がPPARγによる大腸癌細胞増殖抑制に関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は活性型*ras*導入ラット腸上皮細胞を用いて、PPARγの大腸癌細胞増殖抑制の機序を検討したものである。各種大腸癌細胞株に発現しているPPARγをPPARγの発現していない活性型*ras*導入ラット腸上皮細胞に導入し、PPARγが恒常的に発現している細胞株（IECrasPR82）を作成した。IEC *ras* PR82細胞においては各種PPARγアゴニスト投与によりPPARγ転写活性の有意な上昇を認め、細胞増殖は経時的に抑制され、G1 arrestが誘導された。またcyclin D1、HB-EGFおよびamphiregulinの遺伝子発現は抑制され、cyclin D1およびHB-EGFプロモーター転写活性も抑制された。さらにそれら遺伝子の転写に重要とされている転写因子AP-1およびEtsの転写活性も抑制された。これらの現象はcyclin D1およびEGF様増殖因子の発現抑制がPPARγによる大腸癌細胞増殖抑制に関与することを明らかにしており、本論文はPPARγによる大腸癌の治療的意義を考える上で示唆に富む研究であり、学位に値すると考える。