

Title	PPAR $\gamma$ 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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43117">https://hdl.handle.net/11094/43117</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	北村信次
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	PPAR $\gamma$ agonists inhibit cell growth and suppress the expression of cyclin D1 and EGF-like growth factors in <i>ras</i> -transformed rat intestinal epithelial cells (PPAR $\gamma$ アゴニストは活性型 <i>ras</i> 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)  $\gamma$  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 PPAR  $\gamma$  が大腸癌細胞株にも発現し、PPAR  $\gamma$  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、PPAR  $\gamma$  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、PPAR  $\gamma$  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】

PPAR  $\gamma$  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 PPAR  $\gamma$  cDNA 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。

PPAR  $\gamma$ 、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. PPAR  $\gamma$  リガンド投与により IEC *ras* 細胞の PPAR  $\gamma$  転写活性は変化しなかったが、IEC *ras* PR82細胞においては PPAR  $\gamma$  転写活性の有意な上昇を認めた。
2. PPAR  $\gamma$  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. PPAR  $\gamma$  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. PPAR $\gamma$ 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】

PPAR $\gamma$  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 PPAR $\gamma$  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、PPAR $\gamma$  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 PPAR $\gamma$  を PPAR $\gamma$  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、PPAR $\gamma$  が恒常的に発現している細胞株 (IEC*ras*PR82) を作成した。IEC *ras* PR82細胞においては各種 PPAR $\gamma$  アゴニスト投与により PPAR $\gamma$  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 PPAR $\gamma$  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 PPAR $\gamma$  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。