[別紙２]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名　呂　杰

本研究では PPAR γ ヘテロ欠損型および野生型マウスにＭＮＵ（*N*-Methyl-*N*-nitrosourea）を投与して胃がんを誘発し、続いて PPARγリガンドである troglitazone を 1 年間投与して、胃癌における PPARγの役割及びそのリガンドの予防的な効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

１．　１０週間の MNU 経口投入により、PPAR ヘテロ欠損型マウスでは 19 匹中 17 匹に胃癌が誘導された（ 89.5%）; そのうち 15 匹は高分化腺がん、1 匹は中分化腺癌、1 匹は上皮内癌であった。しかしながら、野生型マウスでは 9 匹のうち、５匹にしか胃癌が発生せず(55.5%)、それらはすべて高分化腺がんであった($p<0.05$)。したがって、PPARγヘテロ欠損型マウスは野生型マウスに比べ,胃発癌の感受性が高かったので、MNU による胃発癌の感受性は PPARγの発現量に依存することが判明した。

２．　。本研究では、MNU を処理した野生型マウス 9 匹のうち 5 匹に胃癌が発生したが、troglitazone の連続投与によりその発生率は著しく減少した（11 匹のうち 1 匹、9%)。しかしながら、troglitazone は PPARγヘテロ欠損型マウスには発癌抑制効果を示さなかった。したがって、PPARγのリガンドである Troglitazone による PPARγ活性化は胃の発癌を予防できることが示唆された。troglitazone の発癌抑制効果は PPARγの発現量に依存することが判明した。

３．　MNU で誘発された胃癌において、組織学的相違は野生型とヘテロ欠損型マウス間で観察されなかった。これらの胃癌と正常な胃粘膜で PPARγの発現を検討すると、PPARγの発現は正常な粘膜よりがん部位で低下していることが示された。また、troglitazone 投与マウスの正常な粘膜はでより強い PPARγ発現が観察されたが、同粘膜内の癌細胞ではその発現量は低かった。これらの結果により PPARγは胃癌の抑制因子であり、PPARγがリガンドに応じて tumor suppressor として働くことが明らかにした。

４．　次に PPARγの発癌抑制のメカニズムを解析するために、種々の関連因子を検討した。β-catenin あるいは cyclin D1 のいずれも顕著な変化は認められなかったが、胃癌の tumor suppressor 遺伝子として考えられている RUNX3 の発現は野生型マウスと比

較して、PPARγヘテロ欠損マウスで低下していることが判明した。この結果は PPARγと RUNX3 の関連が示唆された。PPARγヘテロ欠損型マウス胃粘膜における RUNX3 発現の低下は、胃発癌の感受性が高くなる原因のひとつであると考えられる。

以上，本論文はPPARγヘテロ欠損型マウスにおいてMNU誘発された胃発癌に対して、胃癌の感受性がすることを明らかにした。さらに、PPARγリガンドであるtroglitazoneは胃発癌に予防的な効果があり、この予防的効果は、PPARγの発現に依存することを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった胃発癌におけるPPARγの役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。