

## 審査の結果の要旨

氏名 ベイカー（シャルル）ハビーブ

脂肪細胞由来のアディポネクチンは生細胞に対して多様な作用を及ぼす事が知られている。本研究では、アディポネクチンの癌細胞の増殖に対する影響をグルコース濃度の異なる環境下で検討し、下記の結果を得ている。

1. 三種類の大腸癌細胞 DLD-1, HT29, Colon26 の増殖を MTS アッセイで検討したところ、full-length adiponectin (f-Ad), globular adiponectin (g-Ad)ともに、4.5g/L のグルコース濃度では、有意に増殖を抑制したが、グルコース 0 g/L の環境下では、逆に増殖を有意に促進し、1.0g/L の低グルコース濃度でも同様の傾向が認められ、アディポネクチンはグルコース欠乏状態で癌細胞の生存を支持する作用を持つことが示された。
2. 同細胞で、アディポネクチン受容体の発現を検討すると、グルコース 0 g/L では、4.5g/L のグルコース濃度の場合と比べて、AdipoR1, R2 ともにその発現量が増強する傾向を認めた。
3. DLD-1 細胞においてグルコース欠乏状態でのアディポネクチンの生存支持作用は、オートファジー阻害剤、3MA, chloroquine, E64d and pepstatin A の三者によって有意に抑制されることが示された。
4. 直接オートファジーを検出する目的で GFP-LC3 を組み込んだ DLD-1 細胞を作成し、LC3 のオートファゴソーム膜上への clustering を検討したところ、f-Ad がグルコース欠乏状態でのオートファジーを促進する作用があることが確認された。また、f-Ad による LC3 の clustering が、オートファジーの早期段階を抑える 3MA にて抑制されるが、後期を抑える chloroquine, と E64d and pepstatin A では抑制されないことが確認された。この事実から、アディポネクチンはオートファジーの初期段階に働く事が示唆された。
5. DLD-1 細胞においてアディポネクチンの情報伝達経路を検討したところ、グルコース欠乏状態でアディポネクチンは AMP-kinase を活性化し、LC3, PPAR alpha の発現を増強する傾向を示した、mTOR, Akt, PI3K のリン酸化はむしろ抑制する方向に作用していた。また、IGF-1 の発現も有意に抑制する事が示された。

以上、本論文はアディポネクチンが癌細胞の増殖に対して、グルコース濃度の違いによって全く相反する作用を及ぼすことが明らかとなった。これまでの *In vitro* の研究では、アディポネクチンは癌細胞の増殖を抑制する事が報告されてきたが、グルコース欠乏状態では、アディポネクチンは **mTOR**, **Akt**, **PI3K** の抑制を介してオートファジーを誘導し、結果として癌細胞の生存に有利な影響を及ぼす事が新たな現象が明らかとなった。本研究結果は、癌の発生、進展機構を考える上で重要な知見をもたらすだけでなく、今後の癌治療を構築する上でも大き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。