

## 学位論文の審査結果の要旨

### 転移原因遺伝子FABP5の癌細胞特異的な発現制御機構および機能の解析

現在、日本の死因のトップ3位は食事との関連が示唆されている癌、心疾患、脳血管疾患などの生活習慣病で、全体の約2/3を占めている。その中でも癌による死亡者数が最も多くなっている（全体の約30%）。癌による高い死亡率は癌細胞の悪性化、即ち、転移能獲得に起因している。従って、癌の病態解明のためには癌細胞の転移能獲得機構の解明が必要不可欠である。このような背景の中で、本研究は、脂肪酸などの脂溶性リガンドのトランスポーターとして機能し、脂質代謝（特に脂肪酸代謝）の恒常性維持に関与している脂肪酸結合タンパク質に着目し、転移能を獲得した悪性癌細胞における本遺伝子の発現と機能について解析したものである。近年、本研究も含めて、FABPファミリーのサブタイプの一つであるFABP5が、様々な癌で高発現していることが網羅的プロテオーム解析等により報告されているが、癌細胞におけるFABP5の機能や、癌細胞で特異的に高発現するメカニズムについてはよく分かっていない。従って、本研究では、FABP5を介する癌細胞における転移シグナルネットワークの発現及び機能解析のため、悪性前立腺癌細胞や大腸癌細胞などで高発現しているFABP5遺伝子の癌細胞特異的な発現制御機構と機能を解析した。まず、前立腺癌細胞におけるFABP5遺伝子の発現制御機構を解明するため、詳細なプロモーター解析を行った。その結果、FABP5遺伝子は癌化過程でエピジェネティックな制御機構（CpG islandのDNA脱メチル化）によって高発現し、細胞の増殖と浸潤において極めて重要な機能を果たしていることを明らかにした。さらに、FABP5遺伝子の発現制御に関与する転写因子として、SP1とc-MYCを同定した。このように、癌細胞の悪性化に関わる遺伝子の一つであるFABP5がDNAのメチル化を介したエピゲノム修飾の変化によって制御されていることを明らかにした。

次に、癌細胞におけるFABP5の機能を解明するために、FABP5のノックダウンによって、細胞増殖・浸潤能に与える影響を解析し、FABP5は癌細胞の増殖と浸潤能の獲得において、極めて重要な機能をはたしていることを明らかにした。さらに、FABP5の発現抑制による癌細胞の増殖抑制作用は、p21を介したG1期における細胞周期の停止とアポトーシスの亢進によるものであることを明らかにした。

このように、本論文は、転移原因遺伝子FABP5の癌細胞特異的な発現制御機構と機能の解明を目指したもので、得られた研究成果は、近年増加傾向にある癌（前立腺癌、大腸癌、乳癌など）の予防法や治療法開発において、有用で新規な知見を提供するものである。また、これらの研究成果は、既に国際誌2報へ採択済みであり、学位論文として認められると考える。

以上のように、本研究によって癌の転移原因遺伝子FABP5の発現と機能に関する有益な知見とその重要性が示されており、本論文は信州大学大学院の博士（農学）の学位に値するものであると審査委員会は判断した。

#### 公表主要論文名

- 1) K. Kawaguchi, A. Kinameri, S. Suzuki, S. Senga, Y. Ke, H. Fujii, The Cancer-Promoting Gene Fatty Acid-Binding Protein 5 (FABP5) is Epigenetically Regulated During Human Prostate Carcinogenesis. *Biochem. Journal* DOI: 10.1042/BJ20150926
- 2) K. Kawaguchi, S. Senga, C. Kubota, Y. Kawamura, Y. Ke, H. Fujii, High expression of Fatty Acid-Binding Protein 5 promotes cell growth and metastatic potential in colorectal cancer cells. *FEBS Openbio* doi:10.1002/2211-5463.12031