

## 学位論文の審査結果の要旨

現在、日本の死因のトップ 3 位は食事との関連が強く示唆されているがん、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。中でもがんによる死亡者数が最も多くなっている（全体の約 30%）。がんによる高い死亡率は、がんの早期発見やがん細胞の悪性化（転移能獲得）を抑制することの難しさに起因していると考えられている。従って、今後がんによる死亡者数を減らすためには、早期診断マーカーの開発やがん細胞の転移能獲得機構の解明による分子標的薬の開発研究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 FABP (Fatty acid-binding protein) に着目し、転移能を獲得した悪性がん細胞における本遺伝子の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上皮細胞型 FABP (FABP5) が、様々な高悪性度のがん（前立腺がん細胞、乳がん細胞、および大腸がん細胞など）で高発現していることが報告されているが、がん細胞における FABP5 の機能は解明されていない。従って、本研究では、がん細胞における FABP5 の機能を解明するために、FABP5 を介する細胞増殖・転移シグナルネットワークの分子基盤を解析した。

本論文で、まず申請者は、FABP5 が脂肪酸存在下で細胞質から核内へ移行し、核内受容体  $ERR\alpha$ /PGC-1 $\beta$  と特異的に相互作用することを見出した。その結果、FABP5 は  $ERR\alpha$  の標的遺伝子を活性化し、がん細胞のエネルギー代謝や脂質代謝のリプログラミングを促進することによって、腫瘍悪性化を引き起こすことを明らかにした。一方、 $ERR\alpha$  は内因性リガンド不明のオーファン受容体であるが、FABP5 は  $ERR\alpha$  と特異的に相互作用することによって、 $ERR\alpha$  依存的な転写を活性化していることから、FABP5 はがん細胞由来  $ERR\alpha$  の制御因子として重要な機能を果たしている可能性が示唆された。

次に、がん細胞の悪性化における FABP5 の機能をより詳細に解明するために、FABP5 のノックダウン試験を行った。その結果、FABP5 はがん細胞における脂肪滴の分解と *de novo* 脂肪酸合成を促進し、細胞内遊離脂肪酸の産生量を高めることがわかった。細胞内遊離脂肪酸量の増加は炎症反応を誘導することが知られているが、本研究から、FABP5 が細胞内遊離脂肪酸量を増加させ、炎症性転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化することによって、標的遺伝子 (IL1 $\beta$ , IL-6 など) の発現を促進し、腫瘍の悪性化に関与していることを明らかにした。このように、本論文は、FABP5 ががん細胞の脂質代謝リプログラミングや炎症反応の亢進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。

本論文は、転移促進遺伝子 FABP5 のがん細胞特異的な機能を解明し、近年増加傾向にある種々のがん（前立腺がん、大腸がん、乳がんなど）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、既に国際誌へ 2 報採択済

みであり、学位論文として認められることを確認した。

以上のように、本研究によってがんの転移促進遺伝子 FABP5 の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) Shogo Senga, Koichiro Kawaguchi, Narumi Kobayashi, Akira Ando, Hiroshi Fujii, A novel fatty acid-binding protein 5-Estrogen-related receptor  $\alpha$  signaling pathway promotes cell growth and energy metabolism in prostate cancer cells. *Oncotarget* 9, 31753-31770 (2018)
- 2) Shogo Senga, Narumi Kobayashi, Koichiro Kawaguchi, Akira Ando, Hiroshi Fujii, Fatty acid-binding protein 5 (FABP5) promotes lipolysis of lipid droplets, de novo fatty acid (FA) and activation of nuclear factor-kappa B (NF-kB) signaling in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cellular Biology of Lipids* 1863, 1057-1067 (2018)