

学位論文の内容の要旨

専 攻	分子情報制御医学	部 門	分子細胞医学
学籍番号	1 2 D 7 4 3	氏 名	野口 知里
論文題目	D-Allose Inhibits Cancer Cell Growth by Reducing GLUT1 Expression		

(論文要旨)

がん細胞は、多くのエネルギー源を必要としているため、グルコーストランスポーター(以下、GLUTとする)が多量に発現しており、そのGLUTによるエネルギーの取り込みは、がん細胞の異常増殖の一端を担っている。またがん組織や、がん細胞由来の細胞株においてもGLUT1をはじめとした種々のGLUTの過剰発現が報告されている。

これまで、我々の研究室では、希少糖のひとつであるD-アロース (D-allose, D-グルコースのC3エピマー; $C_6H_{12}O_6$, MW 180) が、がん抑制遺伝子であるThioredoxin interacting protein (以下、TXNIPとする)を発現誘導することで細胞周期をG1/S期で停止させ、がん細胞の増殖を抑制することを解明してきた。様々ながん細胞においてTXNIPの発現減少が見られることから、TXNIPの発現はがん細胞増殖に大きな影響を与えるものであると考えられる。さらに、Ning Wuらによると、TXNIP発現をダウンレギュレーションした細胞においてGLUT1の発現が増加したとの報告がなされている。

これらのことから、D-アロースによるTXNIPの発現誘導が、GLUT1の発現調節に影響を与えるのではないかと注目をし、研究を行った。検討したがん細胞種は、ヒト肝がん細胞 (HuH-7)、ヒト乳腺がん細胞 (MB231)、ヒト神経芽細胞腫 (SH-SY5Y) の3種である。

ウェスタンブロットにおいて、D-アロースはこれらの細胞でのTXNIPの発現を有意に増加させ、GLUT1の発現を濃度依存的に減少させた。リアルタイムPCRにおいても、同様に、D-アロースはTXNIPの発現を有意に増加させ、GLUT1の発現を有意に減少させた。この現象は、D-アロース添加後3日後、7日後の両日において確認することができた。また、GLUT1の発現減少は、TXNIPを発現誘導させた細胞においても確認された。

これらの細胞では、D-アロースを添加し7日間培養すると、コントロール群と比較してそれぞれ細胞増殖の抑制が確認された。

さらにより詳しい調節機構を調べるために、HuH-7細胞を用いて実験を行った。細胞のグルコース取り込み能を測定する、2-デオキシグルコース取り込み量の測定では、D-アロースの添加により2-デオキシグルコースの細胞内取り込み量が減少した。

Hypoxia response element (以下、HREとする) は、GLUT1をはじめとして多くの遺伝子発現を調節する転写因子結合部位であるが、Luciferase gene reporter assayによる遺伝子発現解析では、このHREを含むプロモーターの活性は、D-アロースを添加することで低下した。また、TXNIPを過剰発現させた細胞においても、活性の低下が確認された。同様にHRE配列を含むGLUT1プロモーター活性もD-アロースの添加で、活性が低下することが示された。さらに、この活性低下は、HREを変異不活性化したGLUT1プロモーターでは、D-アロースの添加による活性抑制の程度が小さくなった。

これらの結果から、D-アロースはTXNIPの発現上昇を介してHRE部位を含むGLUT1遺伝子のプロモーター活性を抑制することで、GLUT1の発現低下およびその結果としてのグルコース取り込み抑制とがん細胞増殖抑制をおこすことが判明した。このメカニズムは、D-アロースによるがん細胞増殖抑制効果において重要な役割を担っていると考えられる。

掲 載 誌 名	The Tohoku Journal of Experimental Medicine		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年1月 掲載受理	出版社(等)名	Tohoku University Medical Press
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。