

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3021 号	氏名	鶴久 士保利
審査担当者	主査	赤木 由人	(印)
	副主査	西 昭徳	(印)
	副主査	唐 亨飛	(印) 唐
主論文題目 : Pigment epithelium-derived factor inhibits advanced glycation end product-induced proliferation, VEGF and MMP-9 expression in breast cancer cells via interaction with laminin receptor (色素上皮由来因子はラミニン受容体を介して、乳がん細胞における終末糖化産物が引き起こす細胞増殖、VEGF および MMP-9 の発現を抑制する)			

### 審査結果の要旨 (意見)

Tsuruhisa らの研究は、サイトカインの一種である色素上皮由来因子 (PEDF) が乳がん細胞 MCF7 の増殖や転移能を抑制するかを検討したものである。PEDF による乳癌細胞の転移能や増殖の抑制とそのメカニズムを、がんの発生や進展にかかわるとされる終末糖化産物と PEDF の天下により、VEGF や MMP-9 の発現の増減から示している。本研究では濃度依存的に抗腫瘍効果を示しているが、生体内では PEDF がどの臓器から多く分泌されるのか、それはどのような刺激で分泌が増強されるのか、また適切な量はあるのか、などの課題は残されているものの、乳癌に対する治療戦略や創薬にもつながる貴重な研究結果と示唆される。

### 論文要旨

色素上皮由来因子 (PEDF) は、多面的な機能を有するアディポサイトカインであり、様々な心血管代謝異常に対して効果を発揮することが示されている。一方、終末糖化産物 (AGEs) は癌などの多くの老年疾患の発症や進展の分子基盤となることが明らかになっている。これまで、AGEs に暴露されたヒト乳がん MCF-7 細胞に対する PEDF の抗腫瘍効果は不明であったため、本研究で検討した。AGEs は MCF-7 の NADPH オキシダーゼ活性化と ROS 生成、gp91phox 及び AGEs 受容体の発現、細胞増殖、VEGF、MMP-9 の発現を増加させたが、PEDF はこれらを濃度依存的に抑制した。また、これらの PEDF による抗腫瘍効果は、PEDF 受容体であるラミニン受容体 (LR) の中和抗体 (LR-Ab) によりいずれもブロックされた。更に、AGEs で処理していない MCF-7 細胞においても、PEDF は抗腫瘍効果を発揮し、LR-Ab によりブロックされた。本研究により、PEDF が LR を介して、NADPH オキシターゼによる ROS の生成や VEGF および MMP-9 の発現を抑制し、AGEs に暴露された乳がん細胞に対して抗腫瘍効果を発揮する可能性が示された。PEDF の発現は乳がん組織において減少することから、PEDF の補充により乳がんの増殖や転移を抑制できる可能性が考えられた。