

Oncoprotective effects of short chain fatty acids on uterine cervical neoplasia

著者	松家 まどか
発行年	2019-03-13
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003557

論文審査の結果の要旨

健康増進に有益な効果を誘導するプレバイオティクスは、上部消化管で消化・吸収されずに下部消化管へ到達し、その多くが有益な腸内細菌を増殖させ、短鎖脂肪酸の産生を誘導する。近年の研究で短鎖脂肪酸が細胞膜に存在する G タンパク質共役受容体である **FFAR2** および **FFAR3** にリガンドとして結合し、代謝経路の恒常性を維持する作用に寄与することが示された。また、短鎖脂肪酸は一部の悪性腫瘍に対し抗腫瘍作用を有する可能性が示唆されているが、子宮頸がんに対しての作用は明らかにされていない。

本研究では、短鎖脂肪酸および **FFAR2** が、子宮頸がんに対して抗腫瘍効果を持つ可能性を想定し、子宮頸部における **FFAR2** 発現様式を評価し、子宮頸がん細胞株を用い腫瘍細胞増殖への影響を検討した。子宮頸部組織における **FFAR2** タンパク質は、正常組織上皮の傍基底細胞、子宮頸部上皮内新生物では異型細胞、子宮頸がん組織ではがん細胞に発現を認めた。さらに、正常組織および上皮内新生物では核に、子宮頸がんでは細胞質に局在を認めた。短鎖脂肪酸添加により、子宮頸がん細胞株 **HeLa** の増殖は、濃度および時間依存性に抑制された。また、**FFAR2** のアンタゴニスト **GLPG0974** は、その濃度依存性に酢酸添加による **HeLa** 細胞に対する増殖抑制作用を阻害した。さらに、酢酸添加により **FFAR2** のセカンドメッセンジャーであるサイクリック **AMP** の産生が有意に減少した。

以上より、本研究においては、**FFAR2** が子宮頸がんでは発現を認めることが初めて示され、短鎖脂肪酸が **FFAR2** を介して、**HeLa** 細胞に対する細胞増殖抑制作用を有することが明らかにされた。これらの知見は、プレバイオティクスの摂取およびそれに伴う短鎖脂肪酸の産生が、**FFAR2** を介して子宮頸がんに対する抗腫瘍効果を有する可能性があることを示唆するものであり、高く評価するに値するものと考えられる。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 三宅 秀明

副査 岩下 寿秀

副査 坂口 孝宣