

## 学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
学籍番号	14D739	氏名	千代 大翔
論文題目	Therapeutic potential of the antidiabetic drug metformin in small bowel adenocarcinoma		

(論文要旨)

【背景】 原発性小腸癌は早期診断の困難さから、診断時には進行癌であることが多い。また稀な腫瘍のため有効な化学療法や術後補助化学療法において確立されたものはない。抗糖尿病薬metforminは種々の固形腫瘍に対して単独投与もしくは抗癌剤との併用により腫瘍増殖抑制作用が報告されている。今回我々はmetforminの小腸癌に対する腫瘍増殖抑制効果と関連するマイクロRNAについて培養細胞株,実験モデル動物を用いて検討した。

【方法】 1. In vitro の系：ヒト小腸癌の細胞株である HuTu80 に対し metformin 投与を行い、細胞増殖アッセイを行った。Metformin の細胞周期への影響をフローサイトメトリーで解析し、Western blot 法により細胞周期関連タンパクと主要な標的分子である AMPK $\alpha$  とその下流にある mTOR 経路について検討した。さらに metformin による受容体型チロシンキナーゼと microRNA に対する影響について各種アレイを用いて網羅的に解析した。 2. In vivo の系：HuTu80 をヌードマウスに皮下移植し、metformin 1mg/日を週 5 回腹腔内投与し、移植片に対する増殖抑制作用を検討した。

【結果】 In vitro, in vivo において metformin は小腸癌細胞 HuTu80 の細胞増殖を抑制していた(Fig.1,2)。Metformin は細胞周期 G1 期から S 期への移行を抑制し(Fig.3)、細胞周期関連蛋白である CyclinD1, Cdk4, CyclinE の発現を抑制していた(Fig.4)。これらの作用は AMPK $\alpha$  活性化と下流域に存在する mTOR の抑制が主要なメカニズムと考えられた。さらに metformin 投与により EGFR, ROR2 の抑制を認め(Fig.5)、種々の癌関連 microRNA の有意な変化を認めた(Fig.6)。

【結論】 小腸癌に対する metformin の抗腫瘍作用を in vitro, in vivo で証明した。Metformin は細胞周期関連蛋白の低下と細胞周期停止を誘導し、複数の癌関連 microRNA の発現に関与していると考えられた。

Fig.1

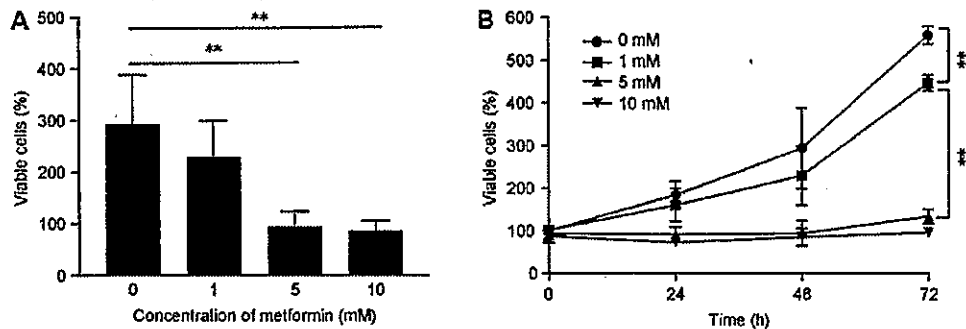


Fig.2

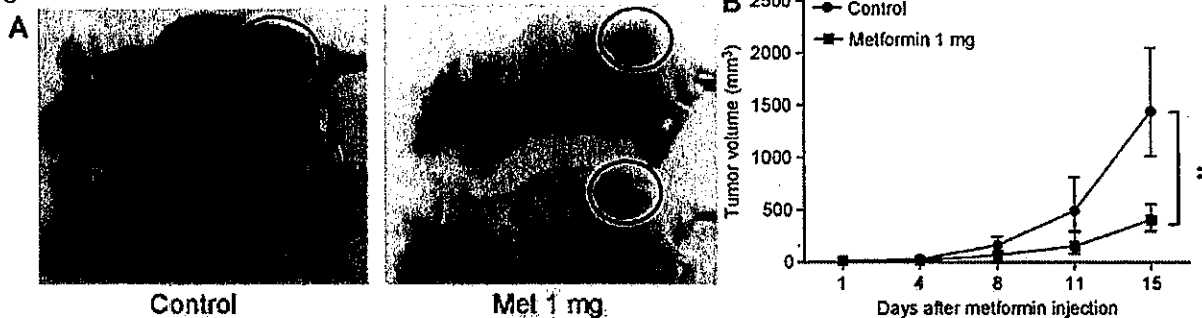


Fig.3

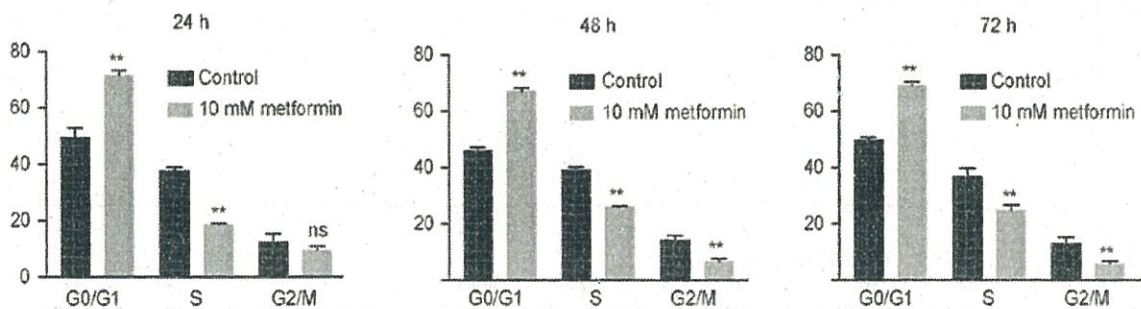


Fig.4

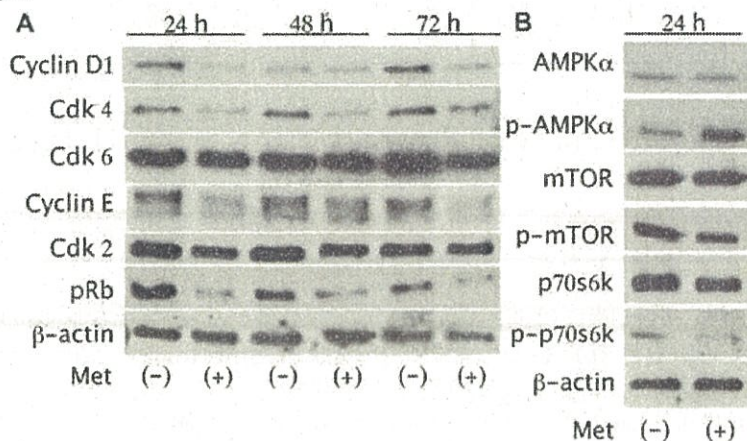


Fig.5

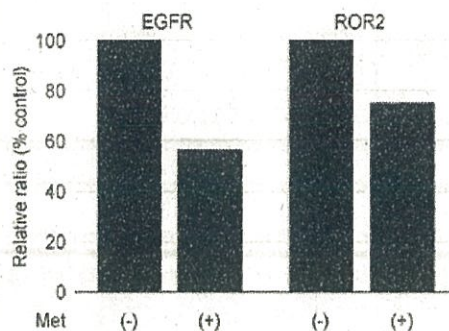
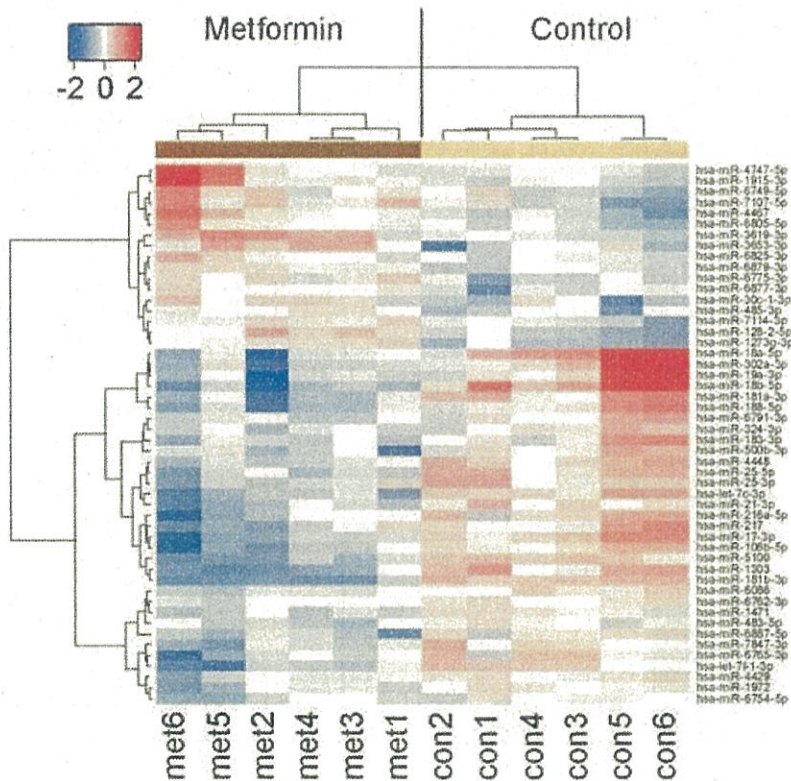


Fig.6



掲 載 誌 名

International Journal of Oncology  
第 50 卷, 第 6 号

(公表予定)  
掲 載 年 月

2017年 4月

出版社 (等) 名

Spandidos Publications

Peer Review

有