

学位論文審査の結果の要旨

平成30年 1月 11日

| | | | | |
|-----------|--|----------|---------------------------|------------------|
| 審査委員 | 主査 | 鈴木 康之 | | |
| | 副主査 | 西山 成 | | |
| | 副主査 | 村尾 孝児 | | |
| 願出者 | 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 | | | |
| 学位論文の審査結果 | <input checked="" type="radio"/> 合格 | ・ | <input type="radio"/> 不合格 | (該当するものを○で囲むこと。) |

〔 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 α 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。metformin は細胞周期 G1 期から S 期への移行を抑制し、細胞周期関連蛋白である CyclinD1, Cdk4, CyclinE の発現を抑制していた。これらの作用は AMPK α 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、種々の癌関連 microRNA の有意な変化を認めた。

【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。

2018年1月10日に行われた学位審査委員会において、以下に示す質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

- 1) 他の癌腫と比較して小腸癌に特異的な癌抑制機構
- 2) メトホルミンの臨床試験としては発癌予防あるいは進行期に行うかの選択肢があるが、腫瘍増大した段階での投与実験に関して
- 3) 動物実験では正常マウスを使用しているが、糖尿病マウスを使用すればどのような結果が予想されるかについて
- 4) 細胞増殖アッセイの詳細に関して
- 5) メトホルミンの投与方法に関して
- 6) p-RTKアレイではEGFR、ROR2以外の分子にも変化があるように見えるが、その考察
- 7) 今回の研究では主に癌の増殖抑制を見ているが、発癌予防としては評価されていないが、今後の評価方法に関して。
- 8) マウスへのメトホルミン投与により低血糖に関して
- 9) メトホルミンがAMPKを活性化する機序について
- 10) AMPK活性、mTOR阻害からCell cycle arrestに至るGSK3 β 経路について
- 11) 使用した細胞株HuTu80の分化度について
- 12) アポトーシスについての検討の必要性に関して

本論文は治療成績が不良な小腸癌に対するメトホルミンの有効性を*in vitro*, *in vivo*で検討し、その作用機序を多角的に検討し解析した研究である。過去にほぼ報告がない独創性、新規性の高い研究であり、今後のメトホルミンに関する臨床試験の基盤となる有用なデータを導き出した点で大変意義があり、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと判断し、合格とした。

| | | | | |
|----------------|-----------------------------------|---------|------------------------|---------------|
| 掲載誌名 | International Journal of Oncology | | | 第 50 巻, 第 6 号 |
| (公表予定) 掲載年月 | 2017年 4 月 | 出版社(等)名 | Spandidos Publications | |

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。