

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	15D743	氏 名	山名 浩喜
論文題目	Metformin Inhibits Proliferation and Tumor Growth of QGP-1 Pancreatic Neuroendocrine Tumor Cells by Inducing Cell Cycle Arrest and Apoptosis		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景と目的】膵神経内分泌腫瘍 (pNET) は比較的稀な疾患であり、治療法は未だ研究途上であると言える。近年、抗糖尿病薬である metformin が種々の悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を持つことが報告されているが、pNET に対する metformin の効果については未だ研究がなされていない。今回我々は、ヒト pNET 細胞株に対する metformin の抗腫瘍効果を検討した。</p> <p>【方法】1) metformin 0~5mM を使用し、2 種類の pNET 細胞株 (QGP-1, NCI-H727) に対する増殖抑制効果を MTT assay で検討した。2) QGP-1 の細胞周期変化 (G1 期, S 期, G2/M 期) について flow cytometry で解析した。3) 細胞周期関連蛋白の発現を western blot 法を用いて調べた。4) アポトーシス関連分子群、血管新生分子群について、アレイ解析を行った。5) 関連する microRNA (miRNA) を同定するため、2555 遺伝子搭載の高感度マイクロアレイチップを用いて網羅的に解析した。6) 計 30 匹のヌードマウスに QGP-1 (4x10⁶ 個/匹) を皮下に移植し、ランダムに Metformin 0, 1, 2mg/body の 3 群に振り分け、5 回/週にわたり計 3 週間継続投与し各群の腫瘍体積をモニタリングした。7) 核出した腫瘍組織に対して、PCNA および Cyclin D1 抗体を用いた免疫染色を行った。</p> <p>【結果】2 種類の pNET 細胞株において、共に metformin は細胞増殖抑制効果を示した (Figure 1A, B)。より抗腫瘍効果のあった QGP-1 を用いた検討では、metformin 添加後 G1 停止が誘導され (Figure 2A, B)、細胞周期関連蛋白では CyclinD1 の発現の低下を認めた (Figure 3)。アポトーシスに関する検討では、metformin によりアポトーシスは誘導されており (Figure 4A, B)、アレイ解析ではアポトーシス阻害因子である survivin, caspase が抑制された (Figure 5A, B, C)。血管新生分子群では TIMP-1 の発現抑制を認めた (Figure 6A, B, C)。また metformin 添加によって miRNA は異なるクラスターを形成していた (Figure 7)。In vivo において、metformin 投与により腫瘍組織の増殖は、有意に抑制されており (Figure 8A, B)、腫瘍組織に対しての免疫染色からも、組織においても G1 停止の誘導および Cyclin D1 の抑制が起こっていることが裏付けられた (Figure 9A, B, C, D)。</p> <p>【結語】metformin は種々の悪性腫瘍に対してと同様、pNET においても抗腫瘍効果を持つ薬剤であると考えられ、機序としては細胞周期関連蛋白の抑制による G1 停止の誘導、アポトーシスの誘導等によるものであると考える。本研究は、pNET の新たな治療法の一助になる可能性を示唆する。</p>			

Figure 1.

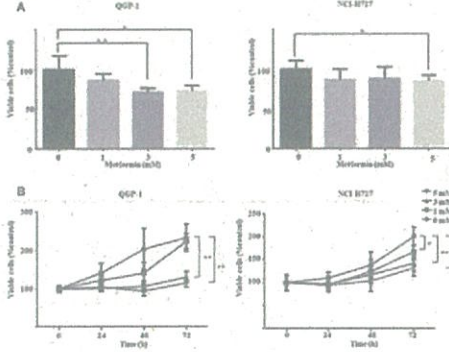


Figure 4.

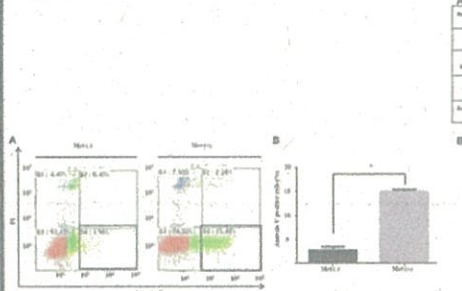


Figure 7.

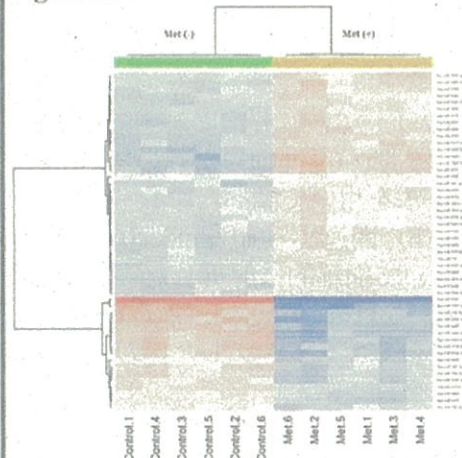


Figure 9.

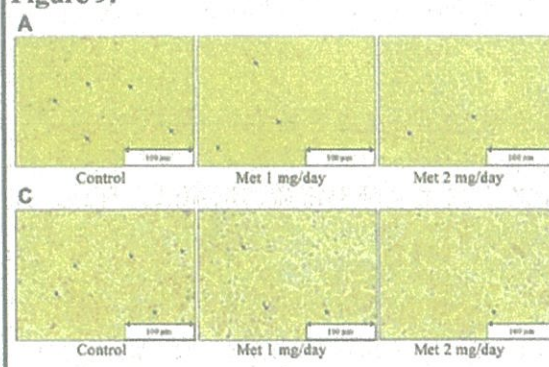


Figure 2.

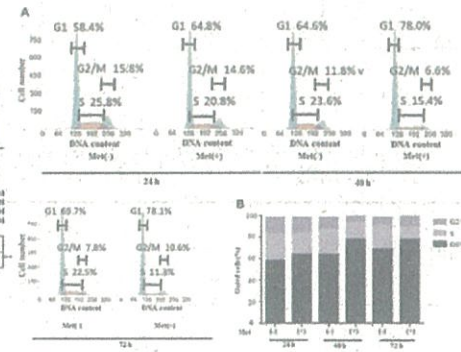


Figure 5.

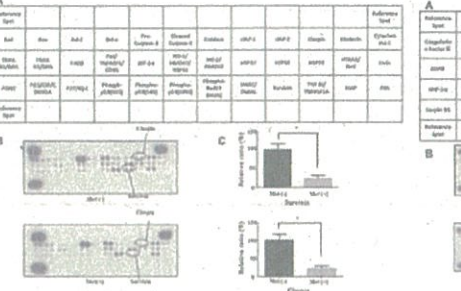


Figure 8.

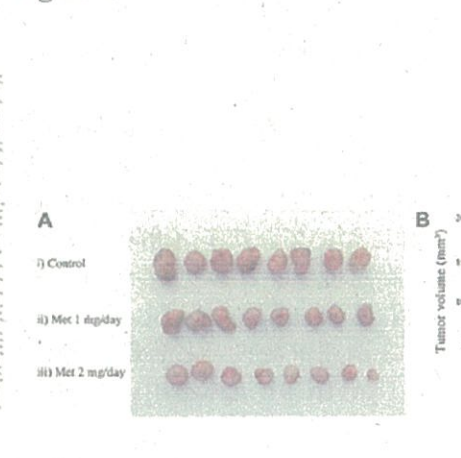


Figure 3.

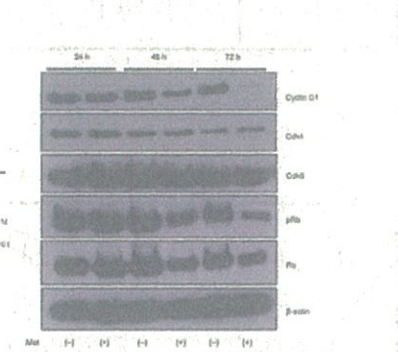
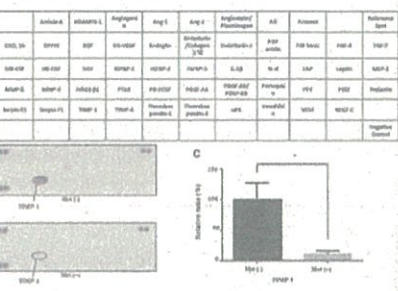


Figure 6.



掲載誌名	Anticancer Research	第 40 卷, 第 1 号
(公表予定) 掲載年月	2019年12月掲載受理	出版社(等)名 International Institute of Anticancer Research
Peer Review	有	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。