

氏名	西田 充香子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5287号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Immune-mediated antitumor effect by type 2 diabetes drug, metformin (2型糖尿病治療薬メトホルミンによる免疫系を介した抗腫瘍効果)
論文審査委員	教授 和田 淳 教授 豊岡 伸一 准教授 北村 佳久

### 学位論文内容の要旨

近年の疫学調査で2型糖尿病治療薬メトホルミンの長期服用患者において発がん・がん死のリスクが低下していることが報告され、その抗腫瘍効果が注目されている。抗腫瘍効果に関してはがん細胞やがん幹細胞の増殖を抑制することが報告されているが、がん免疫応答への関与については十分に解析されていない。従って本研究では、メトホルミンの抗腫瘍作用について免疫学的観点から解析を行なった。その結果、メトホルミン処置により野生型マウスでは腫瘍増殖を抑制したが免疫不全マウス、抗CD8抗体処置マウスにおいてはその効果が消失した。また腫瘍浸潤CD8T細胞数がメトホルミン処置により増加し、疲弊分子(PD-1/Tim-3)の発現割合に差は無かったが、細胞死は抑制され、強いサイトカイン(IL-2/TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$ )産生が検出された。また、サイトカイン産生能を有するエフェクターメモリーT細胞(T<sub>EM</sub>)の割合が腫瘍局所で増加していた。本研究結果は、メトホルミンが腫瘍浸潤CD8T細胞を免疫疲弊から回避させ、さらに腫瘍浸潤T<sub>EM</sub>の機能を介した抗腫瘍作用を有するというを示唆するものである。

### 論文審査結果の要旨

2型糖尿病患者では発癌のリスクが上昇することが報告されているが、糖尿病薬であるメトホルミンの長期内服患者において発癌・癌死のリスクが低下していることが報告され、その抗腫瘍効果が注目されている。本研究において、メトホルミンは腫瘍組織浸潤CD8細胞を増加させ、疲弊分子(PD-1/Tim-3)の発現割合は変化させなかったが、細胞死を抑制し、強いサイトカイン産生能(IL-2/TNF $\alpha$ /IFN $\gamma$ )もたらした。さらに腫瘍局所でサイトカイン産生能を有するエフェクターメモリーT細胞(T<sub>EM</sub>)の割合も増加していた。

本研究においてはメトホルミンが腫瘍浸潤CD8T細胞の免疫疲弊から回避させ、さらに腫瘍浸潤T<sub>EM</sub>の機能を介して抗腫瘍効果を有することを初めて明らかにした。よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。