

氏名	上原 健敬
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 5874 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Metformin induces CD11b+ cell-mediated growth inhibition of an osteosarcoma: implications for metabolic reprogramming of myeloid cells and antitumor effects (メトホルミンによるCD11b陽性細胞を介した骨肉腫増殖抑制作用：骨髄球系細胞の代謝制御と抗腫瘍効果の関係)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 堀田勝幸 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

腫瘍微小環境に存在する CD11b 陽性細胞は骨髄由来抑制細胞(MDSCs)や腫瘍関連マクロファージ(TAMs)は T 細胞による抗腫瘍免疫を抑制するため、その制御は免疫療法において重要な課題である。骨肉腫(K7M2neo)においてメトホルミン(Met)は T 細胞に依存しない CD11b 陽性細胞を介した腫瘍増殖抑制作用を示した。Met により脾臓と腫瘍内の PMN-MDSC が減少し、また TAMs では IL-12 と TNF α の産生が増加し、IL-10 の産生が減少、M2 型から M1 型へのシフトが生じた。Met による代謝制御により腫瘍内 CD11b 陽性細胞ではミトコンドリア基礎呼吸および酸素消費速度(OCR)/細胞外酸性化速度(ECAR)が低下し、さらに脱共役が腫瘍内 MDSCs および TAMs で低下した。糖および脂肪酸の取り込みを蛍光アナログで評価すると、Met により MDSCs では双方の取り込みが低下し、TAMs では脂肪酸取り込みが低下した。骨肉腫では Met が CD11b 陽性細胞の酸化的リン酸化を制御し解糖を促すことで腫瘍微小環境を改変し腫瘍増殖を抑制していた。

論文審査結果の要旨

本研究は腫瘍微小環境、抗腫瘍免疫を検討したものである。CD11b 陽性細胞である骨髄由来抑制細胞(MDSCs)や腫瘍関連マクロファージ(TAMs)は T 細胞による腫瘍免疫を抑制する。骨肉腫細胞株(K7M2neo)を用いて検索するとメトホルミン(Met)は CD11b陽性細胞を介した腫瘍増殖抑制作用を示した。Met により脾臓と腫瘍内の PMN-MDSC が減少し、TAMs では IL-12 と TNF α が増加し、IL-10 の産生が減少、M2 型から M1 型へのシフトが生じた。Met により MDSCs では糖、脂肪酸、TAMs では脂肪酸の取り込みが低下した。Met は CD11b 陽性細胞の酸化的リン酸化を制御し解糖を促すことで腫瘍微小環境を改変し腫瘍増殖を抑制すると考えられた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、腫瘍微小環境に関する重要な知見を得たものと評価される。

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。