

氏名	野島 一郎
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 6293 号
学位授与の日付	2020 年 12 月 27 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	Dysfunction of CD8+PD-1+ T cells in type 2 diabetes caused by the impairment of metabolism-immune axis (2 型糖尿病患者における代謝免疫連関の障害と CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞の機能不全)
論文審査委員	教授 松川昭博      教授 光延文裕      教授 堀田勝幸

#### 学位論文内容の要旨

2 型糖尿病患者はがん発症リスクが上昇することは知られていますがメカニズムはよくわかっていません。我々はまず 2 型糖尿病モデルマウスがメトホルミン経口摂取により腫瘍増大の抑制を行うことを確認し、更には脾臓 CD8 陽性 T 細胞、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞の多機能性を上昇させ、解糖も上昇させていることを証明しました。ヒトでは 2 型糖尿病患者が正常耐糖能者と比べ末梢血 CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞の多機能性が低下しており、解糖も低下していました。2 型糖尿病教育入院患者にメトホルミンを内服する群と内服しない群とランダムで分け、内服前、1 週間後、2 か月後に経時的に採血を行いました。するとメトホルミン内服を行った方がしなかった群と比べ 1 週間後の末梢血 CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞の多機能性が上昇し、2 か月後の解糖が上昇しました。以上より 2 型糖尿病患者は正常耐糖能者比べ CD8 陽性 T 細胞の機能低下が示され、メトホルミン内服により改善することが分かりました。

#### 論文審査結果の要旨

2 型糖尿病患者でがん発症のリスクが上がるメカニズムを解明するため、まず、2 型糖尿病モデルマウスに糖尿病治療メトホルミン経口投与で腫瘍増大を抑制できることを確認し、CD8 陽性 T 細胞、腫瘍浸潤 CD8 陽性 T 細胞のサイトカイン産生能や解糖が上昇することを見出した。ヒト 2 型糖尿病患者と正常耐糖能者の末梢血 CD8T 細胞の比較ではサイトカイン産生能に有意差はなかったものの、CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞でのサイトカイン産生能と解糖は糖尿病患者で低下していることを見出した。2 型糖尿病患者にメトホルミンを投与すると、1 週間後の末梢血 CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞のサイトカイン産生能は上昇し、1 ヶ月後に解糖は上昇した。以上より、2 型糖尿病患者は正常耐糖能者に比べて CD8 陽性 PD-1 陽性 T 細胞の機能低下が示され、メトホルミン内服により改善することを示した。本成果は、メトホルミンの CD8T 細胞に及ぼす影響を明らかにした点で評価できる。

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。