

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | CHAO RUOYU |
| 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 6956 号 |
| 学位授与の日付 | 2024 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 | Nutrient Condition in the Microenvironment Determines Essential Metabolisms of CD8 ⁺ T Cells for Enhanced IFN γ Production by Metformin (微小環境の栄養状態がメトホルミンによる CD8 ⁺ T 細胞代謝と IFN γ 産生促進を決定する) |
| 論文審査委員 | 教授 和田 淳 教授 松川昭博 准教授 松岡賢市 |

学位論文内容の要旨

Metformin (Met) is the first-line treatment for type 2 diabetes. Meanwhile, Met is believed to exhibit anti-tumor effect via inhibition of mitochondrial Complex I of tumor cells. Concerning the anti-tumor mechanism, we demonstrated that the effect was mediated by CD8⁺ T cells in vivo and not by direct inhibition of tumor cells.

To directly demonstrate this concept, we explored in vitro experiments with purified CD8⁺ T cells upon TCR stimulation with 10 μ M Met. We found 10 μ M Met was enough to promote IFN γ production from CD8⁺ T cells in vitro, while Met higher than 1mM, which was more than physiological settings, was required to inhibit respiration of tumor cells. The enhanced IFN γ production by Met was blocked by mitochondrial ROS (mtROS) scavenger, mitoTEMPO, and not by AMPK inhibitor, compound C, suggesting that mtROS but not AMPK activation was essential for IFN γ production.

Phosphoenolpyruvate (PEP) is essential for production of IFN γ of CD8⁺ T cells through mobilization of cytosolic Ca²⁺. PEP production is achieved from glycolysis, or from PCK1-dependent conversion of oxaloacetate in TCA cycle fueled by FAO or glutaminolysis. We discovered that IFN γ production of CD8⁺ T cells exclusively depends on glycolysis in milieu glucose is > 3 mM while depends on FAO or glutaminolysis in lower than 3 mM. IFN γ production of CD8⁺ T cells depends on a chain of glycolysis-TCA cycle-PCK1-dependent conversion of oxaloacetate to PEP. Our results demonstrated Met's direct effect on CD8⁺ T cells and its required metabolism depending on the nutrient condition of the microenvironment.

論文審査結果の要旨

メトホルミンの長期内服によって、癌の発病率や死亡率が低下することが知られている。治療濃度である 10 μ M メトホルミンが、CD3 抗体/CD28 抗体により活性化した CD8⁺ T 細胞の IFN γ 産生に及ぼす影響を検討した。

10 μ M メトホルミンは CD8⁺ T 細胞の IFN γ 産生を増加させ、その効果は mitoTEMPO によって阻害された。IFN γ 産生に必要な代謝産物である phosphoenolpyruvate (PEP)は、グルコース 3mM より高い濃度では解糖系に、3mM より低い濃度では脂肪酸酸化やグルタミン分解に依存していた。

委員よりメトホルミンが、CD8⁺ T 細胞のサイトカイン産生の multiplicity や細胞傷害活性にどのように影響するかについて質問があった。本研究者は、メトホルミンは TNF α の産生も増加させると回答し、細胞傷害活性の検討については今後の課題であると回答した。

本研究は、メトホルミンによる CD8⁺ T 細胞の IFN γ 産生増加が、代謝フラックスのシフトに依存していることを明らかにし、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。