

氏名 趙 維洋
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 7544 号
学位授与の日付 2026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 Repetitive Fasting-Refeeding Enhances Metformin-Induced CXCR6⁺ CD8⁺ T Cell Tumor Infiltration via VCAM-1 Upregulation on Normalized Vasculature During Refeeding
(断食一再摂食の繰り返しは腫瘍血管の正常化を促し、再摂食時に VCAM-1 上昇を介してメトホルミン誘導性 CXCR6⁺ CD8⁺T 細胞の浸潤を促進する)

論文審査委員 教授 中山雅敬 教授 和田 淳 教授 松川昭博

学位論文内容の要旨

Intermittent fasting has emerged as a promising strategy to suppress tumor growth and enhance the efficacy of other therapies. Metformin has been shown to exert antitumor effects in an immunity-dependent manner. We hypothesized that combining intermittent fasting with metformin would produce superior antitumor efficacy. Combination therapy exhibited a more pronounced antitumor effect than monotherapies, which was dependent on CD8T cells. Notably, during the refeeding phase, the number of CD8T cells increased in the tumor accompanied by enhanced expression of IFN- γ . In contrast, this phenomenon was not observed during the fasting phase. Flow cytometry analysis revealed an increased frequency of CXCR6⁺ CD8T cells in the combination treatment group during refeeding, especially within the effector memory subpopulation. Immunohistochemistry revealed that VCAM-1 expression on tumor endothelial cells peaked only during the refeeding phase with combination therapy, coinciding with the accumulation of CD8T cells. Furthermore, VCAM-1 neutralization abrogated the antitumor effect of the combination therapy and blocked CD8T cells infiltration. Our study reveals a temporally coordinated immune-vascular mechanism through which fasting and metformin synergize to enhance antitumor immunity via CD8T cells, providing insights into potential combination strategies for cancer immunotherapy.

論文審査結果の要旨

間欠的断食とメトホルミンの併用が、単独治療よりも強い抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。また、その効果が CD8T 細胞に依存していることを明らかにした。特に再摂食期において、腫瘍内の CD8T 細胞数が増加し、IFN- γ の発現も上昇したが、この現象は断食期には認められなかった。併用療法群では再摂食期に CXCR6 陽性 CD8T 細胞、特にエフェクターメモリーサブセットが増加していた。また、腫瘍血管内皮細胞における VCAM-1 発現は再摂食期にのみピークを示し、CD8T 細胞の集積と一致していた。さらに、VCAM-1 を中和すると CD8T 細胞の浸潤が阻害され、併用療法の抗腫瘍効果も消失した。これらの結果から、断食とメトホルミンは時間的に協調した免疫・血管機構を介して CD8T 細胞依存的な抗腫瘍免疫を増強することが示された。質疑応答においても、研究テーマに対する理解が深いことが見てとれた。

以上より本研究は腫瘍の治療においてメトホルミンと断食の併用が著効を示すことを明らかにしたため、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。