

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 田 中 良 一

主論文 1編

Metformin causes G1-phase arrest via down-regulation of miR-221 and enhances TRAIL sensitivity through DR5 up-regulation in pancreatic cancer cells.

Plos One 10; e0125779, 2015

## 審 査 結 果 の 要 旨

膵癌は予後不良の癌の一つであり、悪性腫瘍による部位別死亡数では本邦において第4位とされる。しかしながら現在においても、膵癌に対する抗癌剤の効果は全生存率の一部改善にとどまっており、安全性と有効性を兼ね備えた新規治療法の開発が求められている。本研究では、癌予防効果や抗癌剤としての一面も報告されているメトホルミンと tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)に着目した。古典的な2型糖尿病治療薬であるメトホルミンは、近年では抗腫瘍薬としても注目されており、メトホルミンと様々な抗癌剤との併用療法に関する臨床試験が行われている。一方、TRAILは癌細胞に選択的にアポトーシスを引き起こすサイトカインであり、組み換えヒト TRAIL タンパク質や TRAIL 受容体のアゴニスト抗体は抗癌剤として期待され、同様に抗癌剤との併用による臨床試験が進められている。

申請者は、メトホルミンと TRAIL のヒト膵癌細胞に対する直接的な作用と有効性の可能性について検証を行った。ヒト膵癌細胞 PANC-1, MIA PaCa-2, AsPC-1 に対し、メトホルミンは単剤で増殖抑制作用を示した( $P < 0.01$ )。さらに、細胞周期への影響をフローサイトメトリーによって調べた結果、顕著な G1 期停止増強作用を有していた。メトホルミンの作用について解析を行った結果、CDK 阻害因子である p27 の発現増強、および癌促進型の microRNA の一種である miR-221 の発現抑制効果を認めた。miR-221 mimic を導入することにより、メトホルミンによる p27 の発現増強と G1 期停止増強作用の有意な減弱が認められたことから( $P < 0.01$ )、miR-221 発現抑制の結果として p27 の発現回復と G1 期停止が生じていると考察される。さらに、メトホルミンは膵癌細胞株に対し、TRAIL の特異的受容体の一つである DR5 の発現を誘導し、TRAIL 感受性を有意に増強した ( $P < 0.01$ )。DR5 の発現誘導作用は mRNA レベルにおいても認められた ( $P < 0.01$ )。DR5/Fc キメラおよび caspase 阻害剤である zVAD-FMK による阻害実験を行ったところ、メトホルミンの TRAIL 感受性増強作用は有意に抑制されたことから ( $P < 0.01$ )、メトホルミンと TRAIL 併用によるアポトーシスが TRAIL とその受容体の結合によって引き起こされ、かつ caspase 依存性であることが確認された。本論文において申請者らは、メトホルミンが膵癌細胞に対し、microRNA 発現調節を介した細胞増殖抑制作用を有していること、および p53 非依存的に TRAIL 感受性増強作用を有することを初めて報告した。

以上が本論文の要旨であるが、申請者らは、膵癌に対するメトホルミンの有効性について、新たな分子機構を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 28 年 2 月 18 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊟

審査委員 教授 田 代 啓 ㊟

審査委員 教授 松 田 修 ㊟