

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 山形真有香

学位論文題目 Enhanced degradation of epidermal growth factor receptor by metformin

審査委員 (主査氏名) 古株 彰一郎 (署名) 古株 彰一郎

(副査氏名) 小野 堅太郎 (署名) 小野 堅太郎

(副査氏名) 中道 郁夫 (署名) 中道 郁夫

学位審査結果の要旨

上皮成長因子受容体(EGFR)の過剰発現や遺伝子変異は、口腔扁平上皮がんを含むさまざまながんの増悪因子とされる。よって、EGFRを標的とする抗腫瘍薬が開発されているが、治療方法のさらなる改善のため、EGFRの詳細な制御機構解明が必要である。糖尿病もがんの増悪因子の1つである。糖尿病の治療薬の一つであるメトホルミンは、他の糖尿病治療薬と比較して高い抗腫瘍効果を示すことから、血糖コントロールとは別に抗腫瘍効果を有している可能性がある。最近、メトホルミンとEGFRの関連を示唆する報告が蓄積されてきていることから、申請者らは、メトホルミンのEGFRの発現に対する機能を検討した。

メトホルミンのがん細胞増殖への影響を、ヒト口腔がん由来細胞株 Ca9-22、HSC-2、SAS細胞を用いて直接計数法およびWST-8法により検討した。5 mMメトホルミン添加培地で24時間培養後の細胞数はメトホルミン無添加培地培養細胞と比較して10~20%少なかった。ウェスタンブロット法およびqPCR法によりEGFRのタンパク質およびmRNAにおける発現量を測定したところ、5 mMメトホルミンで24時間処理した細胞では、メトホルミン無添加培地で培養した細胞と比較してEGFRのタンパク質量は減少したがmRNA発現量に変化はなかった。このときメトホルミン処理によりAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)のリン酸化(Thr172)も増加していた。また細胞表面ビオチン化アッセイを行ったところ、EGF刺激により誘導されるEGFRの細胞内への取り込みが促進されていた。さらにEGF刺激依存性のEGFR分解も5 mMメトホルミン処理により促進しており、このEGFR分解はリソソーム経路およびプロテアソーム経路それぞれの阻害剤であるbafilomycin A1およびMG132のいずれによっても抑制された。以上から、糖尿病治療薬メトホルミンはAMPKの活性化を介して、EGFRの合成阻害ではなく、リガンド刺激依存的なEGFRのエンドサイトーシスと分解を促進することでEGFR発現量をタンパクレベルで低下させることを示した。

本研究内容について申請者の山形氏に対し、主査と2名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究は糖尿病治療薬のメトホルミンの新たな薬理作用を示したものである。今後の研究の発展により新たながんの予防や治療につながる可能性もあることから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。