

氏名	嶋野 みなみ
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 6437 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 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	Effect of isoflavones on breast cancer cell development and their impact on breast cancer treatments (イソフラボンの乳癌細胞増殖における効果と乳癌治療における影響)
論文審査委員	教授 阪口政清      教授 安藤瑞生      准教授 中村圭一郎

#### 学位論文内容の要旨

大豆イソフラボンの摂取により、乳癌発症リスクを減少させる可能性が疫学研究で示唆されている。イソフラボンの成分の一つであるエクオールは、基礎研究では乳癌細胞株に対する抗腫瘍効果が報告されているが、効果や機序は明確にはなっていないのが現状である。今回、エクオールの乳癌細胞株に与える影響と既存治療薬に及ぼす影響について、MTS assay, Combination Index を用いて検討し、効果の要因・機序について Western blot 法により検討した。今回の検討では、乳癌細胞株において、エクオールは濃度により腫瘍増殖効果と抗腫瘍効果の二面性を認めた。エクオールと既存治療薬との併用の検討では、エクオールはおおむね既存治療薬の効果を阻害する可能性は低いですが、エクオール濃度によってタモキシフェンとの相互作用も変動し、エクオール低濃度では拮抗する可能性が示唆され、乳癌ホルモン療法中のエクオール摂取には注意とさらなる検討が必要と考える。

#### 論文審査結果の要旨

大豆イソフラボンは女性ホルモンに構造が似ていることから、その摂取が美容に良いものとして古くから周知となっている。興味深いことにイソフラボンには、乳がん発症を抑制する可能性も示唆されている。イソフラボン代謝産物であるエクオールは、イソフラボンよりも美容の効能が優れていることから、現在注目されているサプリメントであり、多くの女性が摂取している。しかし、本サプリメントが乳がんに対して、さらに抗ホルモン剤に対してどのような効果を示すのかまだ明らかとなっていない。そこで、研究者は、エクオールが乳がんの増殖に何らかの作用を及ぼすかどうかについて、さらにエクオールが抗ホルモン剤の効果に対して増強効果があるのか、あるいは逆に拮抗してしまうのか、について検討した。

今回の研究から研究者は、エクオールは濃度により増殖促進と抑制の2面性を示すことを明らかにした。さらに、通常のヒトへの摂取している低容量では、既存の抗ホルモン剤の効能を阻害する可能性が低いことを明らかにした。

委員からは、レポーターアッセイを組み込んだ実験を入れた検討はどうか、イソフラボンのエクオール変換細菌を腸内に有するヒトでは、乳がんや他のがん種(エストロゲンレセプター非依存性がん)の発症頻度はどうか、エストロゲンレセプターの他のファミリーも検討する必要があるのでは、など質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。