

氏名	突沖 貴宏
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 6690 号
学位授与の日付	2022 年 9 月 22 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	Influences of preoperative metformin on immunological factors in early breast cancer (早期乳癌患者における術前のメトホルミン内服が免疫応答因子に与える影響の検討)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎      教授 座間味義人      教授 田端雅弘

#### 学位論文内容の要旨

2 型糖尿病の治療薬として広く使用されているメトホルミンは、コホート研究により癌患者の予後を改善する可能性が示唆されているが、その機序に関しては未だ明確ではない。今回乳がんの診断後、手術までの短期間（2 週間）投与されたメトホルミンが乳癌細胞に対してどのような影響を与えるかを前向き介入研究により検討した。方法は針生検にて乳癌と診断された患者を対象とし、針生検と手術検体のそれぞれの組織における免疫関連因子（腫瘍浸潤リンパ球(TILs)、CD4+・CD8+リンパ球など）の変化を検討した。19 症例の患者集積し 2 週間内服可能であった 17 例に解析を行った。結果は 29%で TILs の上昇が認められ ( $p=0.0554$ )、CD4+、CD8+の発現はそれぞれ 41% ( $p=0.0613$ )、18% ( $p=0.0646$ ) で増加が認められた。

これらの結果より、メトホルミンは TILs、CD4+、CD8+リンパ球を上昇させる傾向が認められ、メトホルミンの効果は患者の免疫応答の改善や化学療法感受性の増強による可能性があることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

2 型糖尿病治療薬メトホルミンの長期服用では、それ以外の抗糖尿病薬服用患者と比較して、多岐にわたる癌腫でその癌罹患率、癌死亡率が有意に低いことが、多数の疫学調査により報告されている。しかし、その理由については定まった見解がない。

本研究では、担癌マウスの自由飲水メトホルミン投与により CD8T 細胞の腫瘍内浸潤とサイトカイン多機能性が上昇するという先行研究結果を踏まえ、乳癌患者 (T1,T2) の術前 2 週間のメトホルミン (500~1000mg/day) 投与の効果につき前向きコホート研究を行った。術前針生検組織と手術検体組織 (17 症例) にて、T リンパ球浸潤、IFN $\gamma$ 、IL-2、Ki67、PD-L1 発現につき免疫組織染色法 (IHC) で比較検討した。その結果、有意差は出ないものの、CD4+T、CD8+T リンパ球浸潤の上昇が認められた。

委員からは、多くの論文で見られる *in vitro* 抗癌作用に関するメトホルミン濃度と患者血中濃度の 1000 倍に及ぶ濃度乖離に関する知識、IHC による免疫能評価の限界に関する質問等があり、一部返答に苦慮する場面もあった。

本研究は、乳癌患者におけるメトホルミン術前投与前向きコホート研究を行なったものであるということは十分に評価されるものであるため、価値ある業績と考えられる。

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。