

# Metformin inhibits the radiation-induced invasive phenotype of esophageal squamous cell carcinoma

著者	中山 啓
著者別表示	Nakayama Akira
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4517号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2017-03-22
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00049330">http://hdl.handle.net/2297/00049330</a>

doi: 10.3892/ijo.2016.3676



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 86 号 氏名 中山 啓  
論文審査担当者 主査 大井 章史  
副査 源 利成  
矢野 聖二

学位請求論文

題 名 Metformin inhibits the radiation-induced invasive phenotype of esophageal squamous cell carcinoma

掲載雑誌名 International Journal of Oncology 第 49 巻 第 5 号 1890 頁～1898 頁 平成 28 年 11 月掲載

近年、放射線照射後の癌細胞において上皮間葉形質転換 (epithelial-to-mesenchymal transition : EMT) による浸潤・転移能の亢進が確認され、抗癌剤や放射線治療に対する治療抵抗性との関連が示唆されている。ビッグアニド系経口血糖降薬である Metformin は乳癌細胞において Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) による EMT 誘導を抑制する効果が確認された。そこで本研究では、まず食道癌の放射線治療抵抗性機序を解明する事を目的として放射線照射による EMT 誘導と浸潤能の変化を検討した。さらに Metformin による放射線誘導性 EMT の抑制効果について検討を行った。

食道扁平上皮癌細胞株 TE-9 に対して放射線単回照射を行い、照射 48 時間後の細胞形態変化を観察すると、細胞間接着が解離し、紡錘形への形態変化を生じた。蛍光免疫染色では細胞間の E-cadherin の発現低下、Vimentin の発現増加と  $\beta$ -catenin の核内移行が観察された。Western blotting による検討では、放射線照射後の癌細胞における hypoxia-related factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )、TGF- $\beta$  の発現亢進と、TGF- $\beta$  のシグナル分子である Smad2、Smad3 のリン酸化亢進、EMT 関連蛋白の発現増強が確認された。Migration assay、Matrigel invasion assay では放射線照射後細胞の浸潤能・遊走能が有意に増強する事が確認された。Metformin の放射線誘導 EMT 抑制効果を検討した結果、0.5mM の Metformin は放射線照射による EMT を抑制した。Metformin は放射線照射による HIF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$  の発現増加を抑制しなかったが Smad2、Smad3 と mammalian target of rapamycin (mTOR) のリン酸化を抑制した。更に Metformin は放射線照射による浸潤能・遊走能亢進を抑制した。以上の結果より、食道扁平上皮癌細胞に放射線照射を行うことで EMT が誘導され、細胞の浸潤・遊走能が亢進することが確認された。Metformin は EMT 誘導における Smad 経路・非 Smad 経路の一部を抑制することにより放射線誘導性 EMT を抑制する可能性が示唆された。

本研究は、放射線照射による EMT 誘導効果と Metformin によるその抑制効果を、培養細胞を使用した基礎的実験から解明したもので、臨床応用の期待できる優れた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。