

氏名	かんだらんか 神田 蘭香
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 1222 号
学位授与の日付	2020 年 3 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor and its role in regulating autophagy in endometrial cancer (グルカゴン様ペプチド 1 受容体 (Glucagon-like peptide-1 receptor) は子宮体癌においてオートファジーを調節する)
指導教員	講師 平池 春子 (板橋・産婦人科学講座)
論文審査委員	主査 教授 飯塚 真由 (板橋・生化学) 副査 教授 関 順彦 (板橋・内科) 副査 病院教授 五十嵐 敏雄 (ちば・産婦人科)

論文審査結果の要旨

学位審査論文の題名 (英文 I F : 2.933) : Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor and its role in regulating autophagy in endometrial cancer は BMC cancer 18 : 657. 2018 年に掲載された共著論文である。

グルカゴン様ペプチド 1 受容体 (GLP-1R) 促進薬のエキセナチドが子宮体癌細胞においてアポトーシスを促進し、マウスモデルの異種移植片腫瘍の成長を抑制することや、子宮体癌組織において GLP-1R が発現すると報告されていることが知られている。しかしながら、GLP-1R 促進薬とアポトーシスとのメカニズムや GLP-1R 発現と子宮体癌患者の臨床病理学的特徴の関連は解明されていない。別な GLP-1R 促進薬のリラグルチドに注目し、子宮体癌細胞株での効果を見ること、子宮体癌の臨床検体を用いて GLP-1R 発現と臨床病理学的因子との関連について検討することを行った。

その結果、リラグルチドは、Ishikawa 細胞で GLP-1R 発現を用量依存的に上昇させ、用量依的に細胞の成長を抑制した、AMPK シグナル伝達経路 (オートファジー正の調節因子) を活性化し、用量依的にオートファジーを誘導し、アポトーシスも誘導した。臨床検体 GLP-1R 高発現群で無病再発生存率は良好で、高 GLP-1R 発現はホルモン受容体陽性と病理組織学的低異型度と関連が見られ、リラグルチドが子宮体癌の新規治療薬になる可能性が示された。

免疫組織化学法による解析時のカットオフ値設定の妥当性、GLP-1R 発現が無増悪生存期間の独立した予測因子になりうるかどうかの多変量解析による検証が、今後は必要であろう。また、動物実験での検討を行うことにより、子宮体癌に対するオートファジー誘導を標的としたリラグルチドの使用が新規治療薬になり得るか臨床応用に期待がかかる。

神田氏は 2019 年 12 月 18 日での学位論文審査において、当該領域に十分なる専門知識を有し、質疑応答も審査員全員を満足させるような発表を行った。

以上から、神田蘭香氏に学位を授与するに値すると判断した。