

(様式4)

学位論文の内容の要旨

岡田 純一 印

(学位論文のタイトル)

Dapagliflozin Inhibits Cell Adhesion to Collagen I and IV and Increases Ectodomain
Proteolytic Cleavage of DDR1 by Increasing ADAM10 Activity(ダパグリフロジンはADAM10の活性を増加させてDDR1のエクトドメインを切断し細胞のコラーゲン
IとIVへの結合を阻害して細胞接着を抑制する)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

この論文では、SGLT2 阻害薬に新しい薬理作用が存在することを見出すと共にトランスレーショナルリサーチとして、その新知見を癌の治療へ展開出来る可能性について以下の様に報告した。

第一に、UGT1A9で代謝されて変化体（血糖降下作用を失っている）となるダパグリフロジンは、未変化体（血糖降下作用を有している）では直接的にADAM10の活性を増強し（Figure 5）、ADAM10の基質の一つであるDDR1をエクトドメインで切断すると共にDDR1の792番目のチロシン残基のリン酸化を減弱させることを見出した（Figure 5）。その結果、細胞はコラーゲンIとIVへの結合性を失うことを見出した。すなわち、ダパグリフロジンは細胞接着能を著しく阻害する薬理作用を有することを新しく発見した（Figure 4）。

第二に、SGLT2を発現しているがUGT1A9を発現していないヒト由来の大腸癌培養細胞であるHCT116と、SGLT2とUGT1A9の双方を発現しているヒト由来の肝臓癌培養細胞であるHepG2でダパグリフロジンの効果を比較・検討すると、ダパグリフロジンが有する細胞接着能の阻害作用はHepG2では認められないことを見出した（Figure 1）。これらの結果は、HepG2においてUGT1A9をshRNAでノックダウンするとダパグリフロジンの細胞接着能の阻害作用が認められるようになり、HCT116においてUGT1A9を過剰発現させるとダパグリフロジンの細胞接着能の阻害作用が著しく減弱することで裏付けられた（Figure 3）。また、ダパグリフロジンの有する細胞接着能の阻害作用については、顕微鏡下で細胞が剥離、浮遊する瞬間を捉えることで直接的に確認をし、浮遊した細胞の数と残存しculture wellに接着している細胞の数を定量、比較検討することで更なる裏付けを得ることが出来た（Figure 1、Figure 3）。

第三に、ダパグリフロジンの有する細胞接着能の阻害作用を上述したポイントとは異なる二つの角度から確認を行った。まず、代謝酵素を複数有するエンパグリフロジン（UGT1A9の他に、UGT2B7、UGT1A3、UGT1A8により代謝され薬理作用を失う）とトホグリフロジン（CYP2C18、CYP3A4、CYP3A5、CYP4A11、CYP4F3により代謝され薬理作用を失う）のHCT116への効果を検討したところ、ダパグリフロジンが有する細胞接着能の阻害作用はエンパグリフロジン並びにトホグリフロジンでは認められなかった。次に、SGLT2とUGT1A9の双方を発現していないヒトの膵臓癌由来の培養細胞であるPANC-1とヒトの肺癌由来の培養細胞であるH1792において同様の検討を行ったところ、ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、トホグリフロジンのいずれにも細胞接着能の阻害作用を見出すことは出来なかった（Figure 1、2）。

以上の結果をまとめると、ダパグリフロジンの新しい薬理作用として、『ダパグリフロジンは

SGLT2を介して癌細胞内に侵入し代謝酵素（UGT1A9）の作用が弱い細胞においては未変化体のまま細胞内に止まる事態（これは正常では起こり得ない事態）が生じ、ADAM10活性が上昇してDDR1がエクストドメインで切断され、更にDDR1のY792残基のリン酸化が減弱することでDDR1の機能が損なわれ、コラーゲンIとIVと細胞との結合が阻害されて、最終的には細胞が接着能を失うこと』を発見したと考えた。

次に、上述した一連の*in vitro*の実験系で我々が見出したダパグリフロジンの細胞接着能の阻害作用が癌の治療へ展開出来るか否かについて臨床的な検討を行った。先ず、大腸癌を合併した2型糖尿病患者に対し化学療法との併用下でダパグリフロジンを投与したところ、CEA値の低下と腫瘍部が縮小した症例をこれまでに4例経験した。一方、膵臓癌を合併した2型糖尿病患者に対し、化学療法との併用下でダパグリフロジンを投与したところ、CA19-9の改善は認められなかった症例を2例経験した。更に、肝臓癌を合併した2型糖尿病患者に対して化学療法との併用下でダパグリフロジンを投与したところ、PIVKA-IIの改善を認めなかった症例を1例と、肺扁平上皮癌を合併した2型糖尿病患者に対して化学療法との併用下でダパグリフロジンを投与したところ、CYFRAの改善を認めなかった症例を1例経験した。ダパグリフロジンが有効であったと考えられる症例の癌細胞では免疫組織学的な検討により、SGLT2の発現量には問題がないもののUGT1A9の発現は明らかに少ないことを確認した。

以上の結果から、SGLT2阻害薬：ダパグリフロジンには癌細胞の接着能の阻害作用があり、抗癌作用を有する薬剤として臨床的な有用性が高いと考えて報告をした。（1998字）