

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

岡田 純一 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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）
 Molecules, 2020 Jan 23;25(3). pii: E495. doi: 10.3390/molecules25030495.
 Junichi Okada, Eijiro Yamada, Tsugumichi Saito, Hideaki Yokoo, Aya Osaki, Yoko Shimoda, Atsushi Ozawa, Yasuyo Nakajima, Jeffrey E. Pessin, Shuichi Okada, and Masanobu Yamada

論文の要旨及び判定理由

SGLT2阻害薬であるダパグリフロジンの新しい薬理作用として『未変化体のダパグリフロジンは直接的にADAM10の活性を上昇させ、DDR1をエクトドメインで切断し、且つDDR1のY792残基のリン酸化を減弱させてDDR1の機能を低下させること、その結果、選択的にコラーゲン I 及びIVと癌細胞との結合を阻害すること』を見出した。その結果を支持するものとして、ダパグリフロジンの代謝酵素（UGT1A9）の発現が弱い癌細胞では未変化体のダパグリフロジンが癌細胞内に異常蓄積すると考えられ、その様な癌細胞は接着能を失い培養液中に浮遊することを確認した。

更に、トランスレーショナルリサーチとして、免疫組織学的な検討によりSGLT2の発現量には問題はないがUGT1A9の発現は明らかに弱い大腸癌を合併した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、血糖値の改善効果は弱かったがCEA値の著明な低下とCT画像上の腫瘍部の明らかな縮小を確認した。しかし、ダパグリフロジンの中止と共に腫瘍巣は再び増大することも確認した。一方、膵臓癌又は肝臓癌又は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、腫瘍の縮小効果は認められなかった。

以上の基礎的な検討と臨床的な検討結果から、ダパグリフロジンは代謝酵素（UGT1A9）の発現が弱いヒトの癌において抗癌作用を発揮し得る薬剤であると考えて報告をした。

この研究は、糖尿病を有する癌患者の日常臨床に直ちに貢献し得るドラッグリポジショニングの研究成果と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（2020年3月24日）

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）
腎臓・リウマチ内科学分野担任 廣村 桂樹 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
循環器内科学分野担任 倉林 正彦 印

（様式6， 2頁目）

参考論文

1. Effect of dapagliflozin on colon cancer cell
（ダパグリフロジンの大腸癌細胞への作用）
Endocrine Journal 62(12): 1133-1137, 2015
Saito T, Okada S, Yamada E, Shimoda Y, Osaki A, Tagaya Y, Shibusawa R, Okada J, Yamada M.
2. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Combined with Cetuximab Significantly Reduced Tumor Size and Carcinoembryonic Antigen Level in Colon Cancer Metastatic to Liver
（ナトリウム・グルコース共役輸送体2（SGLT2）阻害薬とセツキシマブを併用し、CT上大腸癌の肝転移巣の縮小とCEA値の低下を得た一例）
Clinical Colorectal Cancer 17: e45-e48, 2018
Okada J, Matsumoto S, Kaira K, Saito T, Yamada E, Yokoo H, Katoh R, Kusano M, Okada S, Yamada Y

最終試験の結果の要旨

Dapagliflozinによる細胞形態への影響について、および、Dapagliflozinによる抗癌作用を他のSGLT2阻害薬と比較した際のその特異性について

試問し満足すべき解答を得た。

（2020年3月24日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）
内分泌代謝内科学分野担任 山 田 正 信 印

群馬大学教授（医学系研究科）
応用生理学分野担任 鯉 淵 典 之 印

試験科目

| | | |
|-------|----------|---|
| 主専攻分野 | 内分泌代謝内科学 | A |
| 副専攻分野 | 応用生理学 | A |