

総合トップ > 医薬・医療 > 岡山大学鶴殿氏、メトホルミンが腫瘍局所の免疫疲弊を解除、ex vivoでの抗原とメトホルミンの両刺激で輸注T細胞の効果上がる

岡山大学鶴殿氏、メトホルミンが腫瘍局所の免疫疲弊を解除、ex vivoでの抗原とメトホルミンの両刺激で輸注T細胞の効果上がる

2015年3月3日 00:00 1pt

加藤勇治

Twitter いいね! 0

2型糖尿病治療に用いられているメトホルミンが、CD8陽性T細胞のアポトーシスを抑制することが明らかとなった。2月28日に都内で開催された第12回日本免疫治療学研究会学術集会で、岡山大学病態制御科学専攻腫瘍制御学講座免疫学分野教授の鶴殿平一郎氏が発表した。



画像のクリックで拡大表示

鶴殿氏によれば、2014年から2015年初にかけて、メトホルミンに関する重要な報告が3つなされたという。1つは、結核菌治療におけるメトホルミン 併用に関するもの、2つ目は線虫の寿命についてペルオキシレドキシンを介して延長すること、3つ目が鶴殿氏らが報告した免疫疲弊解除を介した抗腫瘍効果に関するものだ。

1つ目の報告は、単球由来マクロファージ中の結核菌の生存はメトホルミンにより低下し、AMPキナーゼに依存的であるというものだ。さらにメトホルミン やロテノンによってミトコンドリア内にROS（活性酸素種）が産生され、抗酸化剤を加えることによって産生が抑制されるが、同時に細胞内の結核菌（BCG）の増殖抑制効果も消失する。さらに、メトホルミンはBCG特異的IFN γ 産生性のCD8陽性T細胞を増加させることも報告された。

2つ目の報告は、線虫を用いた報告で、メトホルミンを加えた溶液で飼育した場合、普通は体重が減少していく日齢でも体重減少が抑制され、表皮もしわがで きないことが示された。メトホルミンを添加すると、ミトコンドリア内で過剰に蓄積した電子が酸素と反応して過酸化水素を作り細胞質内に産生される。この過 酸化水素はPRDX-2を活性化し、MAPキナーゼ系を介してp38を活性化するという。

そして3つ目の報告が鶴殿氏らの報告だ。メトホルミンの抗腫瘍効果に免疫系が関与するというを示した知見となる。

鶴殿氏らは、2012年に、様々な癌細胞株をマウスに移植する系において、接種7日後からメトホルミンを加えた場合と加えなかった場合を比較したところ、メトホルミンを加えると腫瘍の増殖が抑制されることを見出した。白血球由来のRL male1細胞株では移植した腫瘍のサイズが0となり、再度腫瘍細胞を移植しても腫瘍塊を形成しなかったという。一方、免疫不全マウスではこのメトホルミンの腫瘍抑制効果は認められなかった。また、細胞株によってRL male1と同様の効果が認められる場合と抑制効果が認められなかった場合もあった。

鶴殿氏らは、腫瘍に浸潤したリンパ球（TIL）に着目。アポトーシスの様子やIFN γ 、TNF α 、IL2の産生能（多機能性）を評価した。

まずTILのアポトーシスとPD-1、Tim-3との相関を検討した結果、PD-1やTim-3の発現とは無関係にメトホルミンはCD8陽性T細胞の細胞死を抑制していることが明らかとなった。また、オボアルブミン特異的T細胞を移植する実験系でメトホルミンの服用の有無によるT細胞の細胞死について検討した結果、リンパ節ではメトホルミンの効果はなかったが、TILにおいてはメトホルミンを服用させていなかった場合、T細胞のアポトーシスが進んでいたのに対し、メトホルミンを服用させていた場合、T細胞のアポトーシスは顕著に抑制されていることが明らかとなった。

また、メトホルミンとCD8陽性TILの多機能性について検討した結果、メトホルミンを服用

検索

アカデミック版について

購読お申し込み

お知らせ

- ▶ 『日経バイオテク』最新号・3月2日号目次
- ▶ 3.18開催 核酸創薬イノベーションセミナー
- ▶ 機能性食品版、環境・農業版 サービス終了のお知らせ
- ▶ 4月新刊と料金改定のお知らせ
- ▶ 書籍「日経バイオ年鑑2015」好評発売中
- ▶ 書籍「薬づくりの真実」好評発売中！

アカデミック版アクセスランキング

	昨日	週間	月間
1位	資生堂、国内で毛髪再生技術の臨床研究を実施へ		
2位	日経バイオテク3月2日号「編集長の目」、政府が大学に興味を持っているのは今だけ		
3位	厚生科学審議会再生医療等評価部会、初会合を開催		
4位	「miRNA-197はPD-L1のサロゲートマーカーになり得る」、慈恵医大の藤...		
5位	東大分生研と米小児病院、エピゲノム解析で希少疾患CHOPSの原因遺伝子特定、コ...		
6位	岡山大学鶴殿氏、メトホルミンが腫瘍局所の免疫疲弊を解除、ex vivoでの抗原...		
7位	消費者庁の機能性表示食品ガイドライン説明に1800人、EPAやDHAも機能性表...		
8位	Genentech社とFluidigm社、ヒト細胞株認証用SNPパネル「SNP...		
9位	東大、脂肪由来間葉系幹細胞由来Muse細胞が糖尿病性潰瘍に有効な可能性		
10位	【連載】寛和久満夫の深読み科学技術政策（第58回）、「研究投資効果の把握には、...		

させていない場合はセントラルメモリーT細胞が中心だが、メトホルミンを服用しているとCD8陽性TILはエフェクターメモリーT細胞が増えていることを確認した。さらに、TNFαやIL2産生能もあり、多機能性が回復していることを確認した。ただし、多機能性の回復は、PD-1陰性Tim-3陽性のCD8陽性TILに限定されていることも示された。さらにメトホルミンを服用させた結果、TILにおけるエフェクターメモリーT細胞、エフェクターT細胞で解糖系が亢進していることも明らかにした。

こうした結果から鶴殿氏は、1つの応用例として、T細胞輸注+ワクチン+メトホルミンが輸注T細胞の多機能性を担保できると紹介。T細胞を輸注してもあまり腫瘍局所への浸潤が進まないが、ワクチンを投与することで腫瘍局所への浸潤が上がり、さらにメトホルミンを加えると腫瘍局所への浸潤が増加するとともにIFNγ、TNFαやIL2産生量も増えることを見出した。

さらにex vivoでメトホルミン前処理を行った抗原特異的ナイーブCD8陽性T細胞は、担癌マウスに移植した後、メトホルミンを服用させていないにもかかわらず、腫瘍局所へ浸潤し、多機能性を持っていること、メトホルミン前処理の際、ATPキナーゼ阻害薬を加えておくと浸潤が抑制され、多機能性も得られないことが明らかとなった。

鶴殿氏は、今後は、樹状細胞にプライミングされた後にメトホルミンを加えても疲弊が抑制され、多機能性を維持しているのか、あるいは癌組織に浸潤した状態でメトホルミンを加えても疲弊が抑制され、多機能性が回復するのかを確認していきたいと語っている。

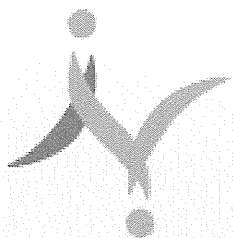
関連記事

- ▶ 独立行政法人 科学技術振興機構、メモリーB細胞が再感染から速やかに体を守る仕組みを解明—メモリーB細胞を人為的に制御し効果的なワクチン開発へ— (2013-7-15)
- ▶ 記者発表、産業技術総合研究所、岡山大学との連携・協力協定を締結 (2009-4-1)
- ▶ 独立行政法人 理化学研究所、自己免疫疾患を引き起こすT細胞の過剰な分化を抑制するメカニズムを解明 (2011-12-5)
- ▶ 理研、JST、がん細胞を殺すT細胞をiPS細胞化し若く元気なT細胞に再生 (2013-1-8)
- ▶ 独立行政法人 理化学研究所、ヘルパーT細胞がキラー様T細胞へ変化 (2013-1-22)
- ▶ 科学技術振興機構、持続的な抗菌効果を発揮して、口腔感染症を予防する口腔ケア剤を開発するベンチャー企業設立 (2012-6-13)
- ▶ ねずみの実験で効果ありが「開発」なのか【日経バイオテックONLINE Vol.1664】 (2011-11-25)
- ▶ 岡山大学、難治性脳腫瘍に対する新薬のメカニズムを遺伝子レベルで解明 (2013-5-27)
- ▶ 北海道大学、悪玉の腫瘍内マクロファージを善玉に変えてがんを治す試みに成功 (2012-1-18)
- ▶ Wmの憂鬱、日立化成工業がmRNAを定量的に計測するシステムが完成させ“ex vivo”診断を提唱【個の医療メール Vol.456】 (2012-11-7)

分野別ランキング (週間)			
医療・医療	基礎・研究支援	食品・農業・環境	投資・行政・社会
1位	理研藤井氏、「免疫を制御するには免疫システムを刺激して目的の反応が起こる方法を...		
2位	国循がhANP血管保護で癌転移抑制の多施設臨床開始へ、国家戦略特区の先進医療特...		
3位	資生堂、国内で毛髪再生技術の臨床研究を実施へ		
4位	岡山大学松岡氏、慢性GVHDを対象とした低用量IL2による制御性T細胞刺激の臨...		
5位	経産省、他家再生医療の細胞ソースを安定供給できる仕組みづくりへ		
6位	岡山大学鶴殿氏、メトホルミンが腫瘍局所の免疫疲弊を解除、ex vivoでの抗原...		
7位	名古屋大学加藤氏、「非破壊的評価項目と細胞の状態、操作法の相関を大量に集めた先...		
8位	国立衛研と生物研、組換えカイコ由来抗体はFコース少なくADCC活性が高い		
9位	鳥取大中村准教授、「ウイルス療法の潮目が変わった」		
10位	富山大白木教授、「アピガンは承認用量でエボラに効く可能性あり」		

テーマサイト

- ▶ 日経バイオテックONLINE
- ▶ 日経バイオテックONLINE 機能性食品版
- ▶ 日経バイオテックONLINE 環境・農業版
- ▶ 日経バイオテックONLINE Webマスターの憂鬱 Premium
- ▶ 日経バイオ年鑑2015
- ▶ 日経バイオ年鑑2014



NAOSITE



長崎大学学術研究成果リポジトリ

Nagasaki university's Academic Output SITE

Title	ジム・ワトソン博士とメトフォルミン
Author(s)	松山, 俊文
Citation	長崎市医師会報, 565, pp.19-24; 2014
Issue Date	2014-03
URL	http://hdl.handle.net/10069/35119
Right	© Nagasaki city medical association

This document is downloaded at: 2015-03-09T03:06:38Z

ジム・ワトソン博士とメトフォルミン

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
新興感染症病態制御学系専攻 感染防御因子解析分野
教授 松山俊文

2009年4月に私が医学部長を拝命した時に掲げた目標が二つあった。一つは卒業生の定着率の向上、そしてもう一つが基礎医学の復興である。そこで掲げていた基礎医学の生涯学習への貢献としてこの企画が生まれることになった。この企画の実現のためにお骨折りされた長崎市医師会の先生方、そして学内の原稿集めに努力して下さっている篠原一之教授には重ねて厚くお礼を申し上げる。そのような経緯で始まった企画なので明日への臨床に役立つ基礎医学のアップデートなもの、そして他では得られない話題をとということでJames D. Watson博士と癌を巡る話を取り上げることにした。James D. Watson博士はご存知の通りDNAの二重らせん構造をFrancis Crick博士と一緒に発見したことで知られる。それは20世紀の生物学史上最大の発見と言われ、癌研究で有名なRobert Weinberg教授などはMITの公開講座の中でWatson, Crickの二人はこれから200年すると物理学のIsaac Newtonにも例えられるであろう、幸せにも我々はそのような人物と同時代を過ごしているのだと評しているほどである¹⁾。

Watson博士との邂逅

一方、そのWatson博士について、かつてハーバード大学の生物学科の同僚であったEdward O. Wilson教授はthe most unpleasant human being I had ever metと見做していたと記している。大きな理由は当時のハーバード大学の中でWilson教授の所属する生態学系の教授たちと分子生物学の来る時代を予見して人員の充実を図ろうとするWatson博士が人事面で激しく対立したためであるが、結局彼も後になって自分にはWatson博士ほど未来を見る目がなかったとしてWatson博士への見方を訂正している²⁾。

このようにWatson博士は毀誉褒貶が相半ばする話に事欠かない人物であるが、私は高校時代に「二重らせん」を読んで以来生涯に亘って私の高い目標として仰いできた。そして幸いなことに2012年になってそのWatson博士に偶然のことから会えることになったのである。間を取り持ってくれたのは神経解剖学の森望教授の招待で長崎に来られたMaoyen Chi博士であった。Maoyen博士は未だ40歳半ばながらすでに中国の蘇州においてCold Spring Harbor AsiaのCEOとして活躍している。森教授から一緒にの酒席にということになり、浜屋の路地裏にあるお総菜屋さんにお

邪魔した。そこにはMaoyen博士ともう一人台湾の陽明大学のMing-Ji Fann教授という方も来られて楽しい夕べを過ごした。その席で私が高校時代からWatson博士を師と仰いでいることを話したところMaoyen先生がそれならサインをもらってあげましょうとってくれた。そして翌日研究室を訪れた先生に「The Double Helix (二重らせん)」を預けるのと一緒に、Watson博士へ次の中国訪問の機会に是非長崎に立ち寄って学生を前に講演して欲しいとの伝言もお願いした。

そしてその後の何回かメールの遣り取りをしているうちにMaoyen先生がアメリカのCold Spring Harbor研究所を訪問中にWatson博士との面会を取り計らってくれることになったのである。2012年7月27日、私は片峰学長からの長崎大学への招待状を持ってニューヨーク郊外のロングアイランドにあるCold Spring Harbor研究所にWatson博士を訪ねた。Watson博士と話していて驚いたのは彼の興味を中心はDNAそのものではなく癌の臨床応用に向いているということであった。私はてっきりDNAの複製機構に関する話がでるものと思っていただけに、癌のシグナル研究ででてくるSTAT3という言葉をいきなり彼の口から聞いた時にはことさら奇異に感じた。しかし、考えてみれば1965年に出版された彼の最初の教科書である「遺伝子の分子生物学」第1版ではそのほとんどのページが大腸菌の分子生物学について割かれているにも関わらず癌については別に章を立てて記述してあるほどなので彼の中には癌研究がずっと中心にあったということである。実際に1971年に当時のニクソン大統領にアメリカの国家戦略としての「がんと闘い」を提言したのは彼であるし、1990年からのヒトゲノム計画の責任者としてヒトの全ゲノムの

解読プロジェクトを推進した一つの理由も癌に対する包括的な理解を期待していたからである。

さて、そのWatson博士の話の中で出てきたのは、癌を予防したり治したりするのは抗酸化物質ではなく酸化物質だと言う世の中で信じられていることと反対の話題であった。自分のオフィスの机に堆く積まれた論文のコピーを示しながら、自分の考えを支持する文献は全てが米国以外から出ているが、自分はそう信じていると言う。そして昨年5月の二回目の訪問時に最近、総説を書いたから読んでみてくれと別刷にサインを付けて渡されたのが2型糖尿病と癌などについて書かれてある論文であった。以下はその論文の要約であるが所々に私の説明を加えている。この論文はLancetに投稿するつもりだと話してくれた。

2型糖尿病はレドックス病である

(Watson博士の論文要約)

“私が糖尿病の重症度と細胞内の還元状態の程度に興味を持ち出したのはビタミンCとビタミンEといった抗酸化サプリメントの摂取を続けると、せっかく運動をしてもその血糖降下作用がなくなるという報告を読んでからである。運動が糖尿病に良いというのは古くから知られているので、この報告は糖尿病が起こるのは実は活性酸素が少なくなっているためではないかと考え始めた。

細胞内活性酸素はミトコンドリアの電子伝達系でATPを作ることによって効率よく作られることが知られている。運動によってATPが大量に必要になると電子伝達系はより多くの活性酸素を作る。普通の生活時には活性酸素のレベルは低く抑えられ、活性酸素による細胞へのアポトーシス誘導が起こらな

いようにする一方で、血糖レベルをコントロールするのに必要な分子の酸化のために十分量の活性酸素が保たれるようにしているはずである。

では活性酸素によって酸化を受ける標的分子は何か、実は細胞内タンパク質分子の1/3がジスルフィド結合（タンパク質の所々に含まれるシステイン残基同士で結合すること、つまりシステイン分子が酸化されることによる結合）によって高次構造を作っている。特に細胞膜、あるいは細胞外に分泌される分子がジスルフィド結合による高次構造形成を必要としているところから、この結合は細胞外という厳しい環境下での機能の発揮のために必要ではないかと考えられる。そしてジスルフィド結合を必要とする分子の一つがインスリンである。糖尿病モデルラットの細胞内の小胞体ではより多くの還元状態のインスリン（ジスルフィド結合を作っていないインスリン）が蓄積されていることが知られている。小胞体では分子は酸化されやすい状態にあるにも関わらずである。当然ながら還元状態のインスリンは正常に機能を発揮できないはずであり、それが糖尿病の種々の病態に繋がると予想できる。また膵臓のβ細胞の疲弊、枯渇も機能を発揮できないインスリンを作り続けた結果に起こると考えられる。

ではどのようにして小胞体でジスルフィド結合が作られるか、そこには二つのチオール基酸化還元酵素が必要であることが判っている。タンパク質分子に直接働きかけて正しいジスルフィド結合形成（システイン残基の酸化）を促すのはPDI（protein disulfide isomerase）と呼ばれる酵素である。PDIは通常は還元状態にあり、必要時にEro 1と呼ばれる酵素によって酸化され、ジスルフィド形成機能を発揮するようになっている。こ

のEro 1も通常は還元状態にあり電子伝達系の活性化の過程で酸化されてPDIへの酸化活性を持つようになる。では、この二つの酵素の機能は2型糖尿病でどのようになっているか、これはまだ研究が始まったばかりであるが、ハンガリーの研究グループが2型糖尿病モデルラットではPDI分子がより多く還元状態にあることを見出している。

インスリンは中枢神経系でも重要である。単に摂食中枢やエネルギー代謝へ働くだけでなく学習や記憶にも影響を及ぼすと考えられている。そのようなことから1型、2型糖尿病患者が晩年にアルツハイマー病に罹患しやすいのは驚くべきことではない。アルツハイマー病の進行に従って海馬小胞体では還元状態のタンパク質が蓄積し、それがついには海馬のアポトーシスへ結びつくのではないだろうか。しかし予兆（特に記憶力の低下）を早期に見出せば、日常的な運動によって進行を遅らせることが出来るかもしれない。私はそれどころか、運動によって活性酸素を作らせることで正常な高次構造を持ったタンパク質（インスリンを含む）が出来る結果、細胞死へ向かっている海馬を正常に戻すことが出来るとまで思っている。

初期の2型糖尿病、そしてアルツハイマー病のコントロールに有効なのはメトフォルミンである。メトフォルミンの作用機序として提唱されているのが細胞内のエネルギー代謝のマスター調節因子であるAMPKの間接的な活性化である。つまりメトフォルミンは電子伝達系の複合体に作用してATP産生を低下させ、その結果ミトコンドリアのAMPレベルが上昇し、その上昇を感知したAMPKK（がん抑制遺伝子タンパク質の一種LKB 1を含む複合体）がAMPKを活性化するとされる。

驚くべきことはこの5年の間に抗糖尿病薬であるメトフォルミン服用2型糖尿病患者では他の抗糖尿病薬服用の患者に比べて癌の発生率が少ないとの報告が次々に出てきたことである。最初の報告は大腸癌であったが、今では膀胱癌、肺癌、乳癌での効果も知られるようになった。同じころ別の研究機関で行われた既存の1000種に亘る種々の薬剤の抗腫瘍効果を調べた研究からはメトフォルミンに最も強力な作用があることが見出されている。

ではメトフォルミンがどのようにして癌細胞に働いているのか？上記のAMPKの元々の作用は細胞が飢餓状態になった時に細胞内のエネルギーを合成系から分解系へ振り分けて、飢餓によって枯渇するATPを産生しようとするものである。一方、急速に増殖する癌細胞は次々に供給されるエネルギーが必須である。ミトコンドリアからのエネルギー供給が少ない状況になると癌細胞はAMPKの活性化に依存せざるをえない。実際にメトフォルミンが癌細胞に効率よく働くのは癌細胞がLKBの機能不全によってAMPKが活性化できないとき、あるいはAMPKそのものが機能不全になっているときである。すなわちメトフォルミンによって通常の電子伝達系によるATP産経路が遮断され、生存がAMPK依存性になったものの、AMPKの活性化がおこらないときである。がん抑制遺伝子であるp53は多くの癌で機能喪失していることが知られているが、上記のようにAMPKの経路が遮断されている場合、エネルギーの供給がないまま細胞増殖を続ける結果、最終的にはアポトーシス・細胞増殖抑制に陥ってしまうと考えられる。この点から将来、AMPKを標的とした薬剤の開発が期待できる。

ではメトフォルミンと活性酸素の関係はど

のようにしているのか？この点についての研究はまだない。考えられるのはメトフォルミンが活性酸素の上昇につながる経路を活性化する、あるいは抗酸化物質の転写活性化を担っているNrf2活性の抑制する作用を持っている可能性である。癌の幹細胞は細胞質内により多くの抗酸化物質を有して活性酸素に抵抗性であることが知られているが、メトフォルミンがそのNrf2活性を抑制して抗癌作用を発揮している可能性もある。

糖尿病やアルツハイマー病が何故増加しているのかについてファーストフードやコーラによる肥満が挙げられているが、原因はそれだけではないだろう。最近の抗酸化サプリメント摂取の流行も原因ではないだろうか？ビタミンC、ビタミンEの毎日の摂取によって、せつかくの運動による血糖降下作用がなくなるといふ報告は書いたとおりであるが、ビタミンCの信奉者であったLinus Pauling博士が常用量をはるかに越える12mgのビタミンCを毎日摂りつづけていたにも関わらず前立腺癌で亡くなったことも示唆的である。

これらの栄養学的な観点からのデータを得るには多くの研究が必要である。そして同様に注目されるべきは運動の効用である。私は運動の効果を信じて若いレスプロ相手にテニスを20年間続けてきた。そのお蔭で、もちろん両親から受け継いだ遺伝的なバックグラウンドもあるだろうが、85歳の今でも研究も第一線に立って仕事をしている。”

追記

Watson博士が提唱している抗酸化サプリメントの摂取の弊害であるが、最近になってJAMA誌に抗酸化サプリメントを飲み続けることによりかえって寿命を縮める可能性が報告されたことは注目に値する。特にベータ・カロテンとビタミンEのサプリメントでは総死亡率がかえって高くなるという。結論としては先進国では抗酸化作用のあるサプリメントはむしろ健康に害を及ぼす可能性があり、抗酸化物質の摂取は食物からだけに限るべきだということである³⁾。

一方、アルツハイマー病へのメトフォルミンの効果については痴呆の進行を止めるという報告がある一方で、むしろその服用によって罹患の頻度がわずかながら高くなるという報告があることも付け加えておきたい⁴⁾。

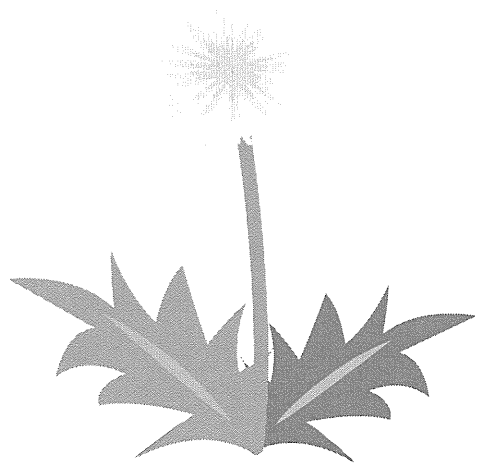
またメトフォルミンの作用はAMPKだけを介しているのではないことがAMPKノックアウトマウスの実験から明らかにされている。すなわちAMPKがない環境下でもメトフォルミンは血糖降下作用を示したのである。当然、抗癌作用においてもAMPK非依存的な経路で作用を及ぼしている可能性があるわけである。最近、メトフォルミンの抗癌作用としてここで説明したような癌細胞への直接作用に加えてCD8T細胞を介した作用があるとの画期的な報告がなされた⁵⁾。この研究を主導しているのは長崎大学医学部出身で私の前任の珠玖洋教授の元で腫瘍免疫学を修めた鶴殿平一郎教授（岡山大学大学院免疫学講座）である。残念ながら本原稿の締め切りまでにこの仕事は論文掲載には至らなかったため、詳しくは別の機会に鶴殿教授から直接記してもらえればと期待している。

なおWatson博士は片峰学長の招待を受け入れて昨年奥様とともに長崎を訪れた。11月

26日夕方には中部講堂で満員の聴衆を前に“60 Years of DNA”というタイトルでDNA二重らせんの発見とそれからを巡る話について講演を行った。そして結びに、自分が書いたエクササイズと糖尿病に関する論文がもう直ぐLancetに載ることになったが、こうして第一線に立ってサイエンスにかかわることが出来たのは素晴らしい人生だった。皆さんへは最後にこの言葉を贈りたいとって話を終わった。

“Just try and use your life to do something that does change the world”⁶⁾

聞いていた学生の一人から、本当に感動したのでスタンディングオベーションをしたかったのだが前に座っている先生方が立たれなかったのでできなかったと言われた。確かに1時間半にも亘る講演を立ったままで行ってくれたWatson博士へのお礼として私たちが率先してそうすべきであったと反省することしきりである。



参考文献・参考 URL

- 1) MITOPENCOURSEWARE
<http://ocw.mit.edu/courses/biology/7-012-introduction-to-biology-fall-2004/video-lectures/lecture-1-introduction/>
- 2) The Molecular Wars
<https://www.msu.edu/course/lbs/333/fall/wilson.html>
- 3) Antioxidant Supplements to Prevent Mortality. JAMA. 2013;310 (11) :1178-1179
- 4) Metformin, Other Antidiabetic Drugs, and Risk of Alzheimer's Disease
J Am Geriatr Soc. 2012;60 (5) :916-921.
- 5) Metformin-induced reversion of immune-exhausted tumor infiltrating CD8+ T lymphocytes leads to sustained anti-tumor immunity. 2013日本免疫学会総会・学術集会記録 p97.
- 6) Watson博士の長崎大学での講演動画はYouTubeにアップされています。Googleでワトソン、長崎大学、youtubeで検索可能です。是非ご覧になってください。
<https://www.youtube.com/watch?v=ZQRfWe7Q8pw&feature=youtu.be>

