

Title	Potential Role of mTORC2 as a Therapeutic Target in Clear Cell Carcinoma of the Ovary
Author(s)	久松, 武志
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34229
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	久松 武志
論文題名 Title	Potential Role of mTORC2 as a Therapeutic Target in Clear Cell Carcinoma of the Ovary (卵巣明細胞腺癌におけるmTORC2の発現とその臨床的意義についての検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Mammalian target of rapamycin(mTOR)は、mTORC1とmTORC2として細胞内に存在し、それぞれ異なる機能を担う。mTORC1は細胞の増殖、生存、分化、オートファジー、血管新生、代謝などに幅広く関与している一方、mTORC2の機能に関しては未だ不明な点が多い。卵巣明細胞腺癌は上皮性卵巣癌の中でも化学療法抵抗性で予後不良の組織型である。我々の過去の研究により、卵巣明細胞腺癌においてmTORC1が高頻度に活性化していることが示され、mTORC1を標的とした治療の実用化が期待されているが、卵巣明細胞腺癌におけるmTORC1阻害剤の耐性化のメカニズムやmTORC2の機能に関する検討はほとんど報告されていない。そこで我々は、卵巣明細胞腺癌におけるmTORC2の治療標的としての可能性と、mTORC1阻害剤耐性化のメカニズムにおけるmTORC2の役割について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>方法：まず、卵巣明細胞腺癌におけるmTORC2の発現および活性を、卵巣癌手術検体（明細胞腺癌症例52例、漿液性腺癌症例46例）を用いた免疫組織染色法により検討した。次に、卵巣明細胞腺癌細胞株においてもmTORC2が活性化しているかをIn vitro kinase assayにより検討した。続いて、卵巣癌明細胞腺癌細胞株においてmTORC2の活性を阻害剤およびshRNAによって抑制し、細胞の増殖および生存にどのような影響が及ぼされるかをMTS assay、ELISA法を用いて検討した。また、卵巣明細胞腺癌細胞にmTORC1阻害剤を長期間投与し、mTORC1阻害剤に耐性を示す細胞株を樹立し、この細胞を用いて卵巣明細胞腺癌細胞のmTORC1阻害剤感受性にmTORC2が関与するかをIn vitro kinase assayおよびWestern blot法で確認した。最後に、shRNAを安定導入したmTORC2ノックダウン細胞を用いて、ヌードマウスに皮下移植腫瘍を作成した。そのマウスにmTORC1阻害剤を投与し、mTORC1阻害剤耐性化が回避できるかを検討した。</p> <p>成績：卵巣漿液性腺癌と比較して卵巣明細胞腺癌においてmTORC2は高頻度に活性化しており（46% vs 71%）、種々の卵巣明細胞腺癌細胞株においてもmTORC2は活性化していた。また、卵巣明細胞腺癌細胞においてmTORC1とmTORC2を同時に阻害したところ、mTORC1単独阻害よりも細胞増殖は有意に抑制された。さらに、mTORC1単独阻害では誘導されなかったアポトーシスが、mTORC1とmTORC2を同時に阻害することで誘導された。このことよりmTORC2は細胞の増殖・生存に関与していることが示された。そして、卵巣明細胞腺癌細胞のmTORC1を阻害するとmTORC2が代償性に活性化することや、mTORC1阻害剤耐性株ではmTORC2が過剰に活性化していることが観察され、mTORC2がmTORC1阻害剤耐性化に関与していることが証明された。最後に、mTORC2ノックダウン細胞を用いたマウス皮下移植腫瘍では、mTORC1阻害剤に対する耐性化が起こらなかった。すなわち、mTORC2がmTORC1阻害剤耐性化に直接関与することが示され、mTORC1とmTORC2を同時阻害することがより強い抗腫瘍効果をもたらすことが示された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>mTORC2は卵巣明細胞腺癌細胞の増殖や生存、またmTORC1阻害剤感受性に関与していることが示された。既に注目されているmTORC1だけでなく、mTORC2も卵巣明細胞腺癌の治療標的となりうると考えられた。またmTORC1/mTORC2の同時阻害は、卵巣明細胞腺癌に対する新たな治療法としての可能性があると考えられた。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 久松 武志

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査	大阪大学教授 木村 正
	副査	大阪大学教授 野々村 祝夫
	副査	大阪大学教授 森井 真一

論文審査の結果の要旨

卵巣明細胞腺癌は上皮性卵巣癌の中でも化学療法抵抗性で予後不良の組織型である。本研究において我々は、卵巣明細胞腺癌におけるmTORC2の治療標的としての可能性と、mTORC1阻害剤耐性化のメカニズムにおけるmTORC2の役割について検討した。まず、卵巣漿液性腺癌と比較して卵巣明細胞腺癌においてmTORC2が高頻度に発現していることを免疫組織染色法で確認した。次に卵巣明細胞腺癌細胞においてmTORC2を抑制した結果、細胞増殖が抑制されることをMTS assayで、またアポトーシスが誘導されることをELISA法で確認した。さらにmTORC1阻害剤耐性株を樹立し、樹立した細胞株においてmTORC2が過剰に活性化していることをWestern Blot法にて確認した。最後にmTORC2をノックダウンした細胞を用いた皮下移植腫瘍モデルマウスでは、mTORC1阻害剤に対する感受性が高まり耐性化が解除された。以上の検討より、mTORC2は卵巣明細胞腺癌細胞の増殖や生存、mTORC1阻害剤感受性に関与していることが示された。卵巣明細胞腺癌においてmTORC2は新たな治療標的となりうると思われる。

以上より、本論文は学位論文に値すると考える。