

Title	Tailored therapeutic strategies for synovial sarcoma : Receptor tyrosine kinase pathway analyses predict sensitivity to the mTOR inhibitor RAD001
Author(s)	安井, 広彦
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34255
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	安井 広彦
論文題名 Title	Tailored therapeutic strategies for synovial sarcoma: Receptor tyrosine kinase pathway analyses predict sensitivity to the mTOR inhibitor RAD001 (滑膜肉腫へのmTOR阻害剤の効果を予測するバイオマーカーの提案)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 滑膜肉腫 (SS) は、外科的手術と補助化学療法を主体とした治療が行われているが、良好な治療成績は得られておらず新たな治療法の開発が求められている。分子標的治療薬の一つであるmTOR inhibitorは、近年他の癌において有効性が報告されている。過去に滑膜肉腫におけるPI3K/Akt/mTOR pathwayの重要性が報告されており、今回われわれはmTOR inhibitor (RAD001)の滑膜肉腫に対する有効性を検討した。RAD001のSS細胞株に対する有意な腫瘍抑制効果が観察されたが、その感受性は細胞株によって異なっていたため、SSのmTOR阻害剤に対する感受性を予測するバイオマーカーを検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 われわれが樹立した滑膜肉腫細胞株Yamato-SS、Aska-SS、Genb-SSと岡山大学より分与されたSY0-1、京都大学より分与されたYaFu-SSを対象とした。SS細胞株培養液中にRAD001を投与し、in vitroにおける増殖抑制効果を観察した。いずれの細胞株においてもRAD001のin vitroにおける増殖抑制効果が観察された。各細胞株における50%増殖抑制濃度 (IC50) を算出し、Yamato-SSとAska-SSを高感受性群、SY0-1、Genb-SS、YaFu-SSを低感受性群に分類した。またフローサイトメトリーを用いて細胞周期への影響を検討したところ、高感受性群ではRAD001 1nMで、低感受性群では10nMで細胞周期の抑制が観察された。ウェスタンブロット法にて、RAD001投与によるmTOR関連タンパクの発現の変化を検討した。RAD001の投与により高感受性群ではAktのリン酸化が抑制されたのに対し、低感受性群ではAktのリン酸化が増強されmTOR阻害剤に対する抵抗性が示唆された。mTOR阻害剤に対する抵抗性はチロシンキナーゼ受容体 (RTK) を介するという報告が過去にある。各SS細胞株に対しRTK array解析を行い、それぞれの細胞株が発現するRTKを検討した。RAD001高感受性群ではc-Metの発現が、低感受性群ではPDGFRαの発現が見られ、PDGFRαがmTOR阻害剤に対する抵抗性の原因になっていると考えた。PDGFRαを阻害するPazopanibとRAD001の併用効果をin vitroで検討した結果、RAD001高感受性群では併用による増殖抑制効果の増強が見られなかったのに対し、低感受性群では併用による有意な増殖抑制効果の増強が観察された。SS細胞株を皮下移植したヌードマウスを用い、in vivoにおける腫瘍抑制効果を検討した。高感受性群のYamato-SSとAska-SSに対してはRAD001単剤投与、低感受性群のSY0-1に対してはPazopanibとRAD001の併用投与をし、いずれも有意な腫瘍抑制効果を確認した。 〔総括(Conclusion)〕 mTOR inhibitor (RAD001)の滑膜肉腫に対するin vitro, in vivoにおける腫瘍抑制効果が確認された。RAD001に対して高感受性を示すSS細胞株はc-Metを発現し、低感受性を示す細胞株はPDGFRαを発現していた。臨床検体に対してRTK array解析を行いc-MetやPDGFRαの発現を評価することで、mTOR阻害剤の有効性を予測するバイオマーカーとして利用できる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安井 広彦		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 吉川 秀樹
	副 査	大阪大学教授 森井 重一
	副 査	大阪大学教授 野口 眞二郎

論文審査の結果の要旨

申請者らは分子標的治療薬の一つであるmTOR inhibitor (RAD001)の滑膜肉腫 (SS) に対する有効性を検討した。5つのSS細胞株においてRAD001のin vitroにおける増殖抑制効果を観察し、その増殖抑制メカニズムが細胞周期の抑制であることを確認した。さらに、細胞株間の薬剤感受性の違いから、SSのmTOR阻害剤に対する効果を予測するバイオマーカーを検討した。チロシンキナーゼ受容体 array解析を行い、RAD001高感受性群ではc-Metの発現が、低感受性群ではPDGFR α の発現が見られることを確認し、PDGFR α がmTOR阻害剤に対する抵抗性の原因になっていることを見出した。この結果をもとに、動物実験モデルにおいて、高感受性群に対してはRAD001単剤投与、低感受性群に対してはPDGFR α を阻害するPazopanibとRAD001の併用投与を行い、いずれも有意な腫瘍抑制効果を確認した。臨床検体に対してRTK array解析を行いc-MetやPDGFR α の発現を評価することで、mTOR阻害剤の有効性を予測するバイオマーカーとして利用できる可能性を提案した。この報告はSSに対する薬物療法の治療戦略を立てる上で非常に重要であり、学位の授与に値すると考えられる。