



Title	Preclinical Efficacy for AKT Targeting in Clear Cell Carcinoma of the Ovary
Author(s)	笹野, 智之
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55833
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	笹野 智之
論文題名 Title	Preclinical Efficacy for AKT Targeting in Clear Cell Carcinoma of the Ovary (AKT を治療標的とした卵巣明細胞腺癌の前臨床試験)
論文内容の要旨 〔目 的〕 卵巣明細胞腺癌は本邦の卵巣癌の約 20 %を占め（欧米では約 5 %）、その頻度は増加傾向である。卵巣明細胞腺癌はプラチナ製剤を含めた標準化学療法に抵抗性で予後不良であり、治療の個別化が求められている。AKT は下流の分子をリン酸化し、生存・増殖・抗癌剤耐性化を促進するため、癌の治療標的として注目されている。卵巣明細胞腺癌においては <i>PIK3CA</i> の活性化変異、<i>PTEN</i> の不活化変異、<i>AKT</i> の遺伝子増幅が報告されている。我々は卵巣明細胞腺癌における AKT の活性化頻度を明らかにし、AKT 阻害治療の有効性を基礎的に検討することにした。 〔方法ならびに成績〕 方法 1) 初回手術時の卵巣明細胞腺癌検体 52 例を用いて Tissue microarray を作成し、AKT の活性化（AKT のリン酸化）を免疫組織化学染色法で検討した。卵巣明細胞腺癌細胞株における AKT の活性化をウエスタンブロット法で検討した。2) 卵巣明細胞腺癌細胞株に対する AKT 阻害剤 Perifosine の AKT/mTORC 経路の抑制効果をウエスタンブロット法で確認した後、Perifosine の抗腫瘍効果を MTS assay により検討した。Perifosine による抗腫瘍効果のメカニズムを cell cycle analysis および ウエスタンブロット法で検討した。Balb-c ノードマウスを用いて卵巣明細胞腺癌細胞の皮下腫瘍を作成し、腫瘍体積の推移を比較することにより Perifosine の抗腫瘍効果を検討した。3) Perifosine の効果を予見するバイオマーカーを探索するために、AKT 活性と Perifosine 感受性の関係について検討した。AKT 活性の異なる細胞株と AKT を強制的に活性化させた細胞株（遺伝子導入株）を用い、Perifosine の抗腫瘍効果を MTS assay で比較検討した。4) シスプラチン（標準化学療法のキードラッグ）またはベパシズマブ（分子標的治療のキードラッグ）の耐性を獲得した腫瘍における Perifosine の抗腫瘍効果を検討した。 成績 1) 卵巣明細胞腺癌の約 70 %に AKT の活性化を認めた。また卵巣明細胞腺癌細胞株においても AKT の活性が確認できた。2) In vitro の実験において、Perifosine は卵巣明細胞腺癌細胞株における AKT/mTORC1 経路を抑制し、さらに G1 arrest やアポトーシスを誘導して細胞増殖抑制効果を示した。In vivo の実験では、Perifosine はマウスの皮下腫瘍の発育を抑制した。3) AKT 活性の高い細胞は AKT 活性の低い細胞に比較して、Perifosine に高い感受性を示し、AKT の活性化が Perifosine のバイオマーカーになる可能性が示された。4) シスプラチン耐性株は感受性株に比較し、AKT 活性が高く、Perifosine に高い感受性を示した。また Perifosine はベパシズマブに対する耐性を獲得した腫瘍の発育を抑制し、化学療法に抵抗性を示す卵巣明細胞腺癌にも Perifosine が有効である可能性が示された。 〔総 括〕 卵巣明細胞腺癌において AKT は高頻度に活性化しており、AKT 阻害治療は卵巣明細胞腺癌に対する有望な治療薬と考えられた。今後、臨床試験を通じ、AKT 阻害治療の効果、有効性、バイオマーカーの信頼性についての検証が必要と考えられる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		笹野 智之	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	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	金倉 護

論文審査の結果の要旨

化学療法抵抗性を示し予後不良な卵巣明細胞腺癌において、AKT 阻害治療の実用化の可能性を検討した。まず臨床検体を用いて卵巣明細胞腺癌の AKT の活性化頻度を検討すると、AKT の活性化は進行期に関わらず高頻度に観察された。次に AKT 阻害剤であるペリフォシンを用いて卵巣明細胞腺癌細胞株の増殖抑制効果を検討すると、細胞増殖が抑制され、アポトーシスが誘導された。また AKT 阻害剤の効果は、AKT 活性が低い細胞株より高い細胞株で強く表れた。最後にシスプラチンまたはベバシズマブに対する耐性を獲得した卵巣明細胞腺癌を作成し、ペリフォシンの効果を検討したところ、ペリフォシンは化学療法に抵抗性を示す卵巣明細胞腺癌にも有効であることが示唆された。以上より、AKT の活性化が高頻度で観察される卵巣明細胞腺癌において、AKT を標的とした治療への可能性が示された。

以上より本論文は、学位論文に値すると認める。