The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	mTOR Is a Promising Therapeutic Target Both in Cisplatin-Sensitive and Cisplatin-Resistant Clear Cell Carcinoma of the Ovary
Author(s)	河瀬, 千晶
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58121
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【106】

氏　　名	河瀬（江原）千晶（かわせ　えばら　ちあき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４４２８　号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	mTOR Is a Promising Therapeutic Target Both in Cisplatin-Sensitive and Cisplatin-Resistant Clear Cell Carcinoma of the Ovary （シスプラチン感受性及び耐性を示す卵巣明細胞線癌に対して、mTORは治療標的となる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　木村　　正 （副査） 教　授　野々村祝夫　　教　授　遠山　正弥

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

卵巣癌は婦人科癌の中で最も死亡率の高い疾患であり、本邦では毎年約6000人の新規患者が発見され、4000人が死亡している。特に卵巣明細胞腺癌は、プラチナベースの標準的化学療法に強い耐性を示し予後不良な組織型であり、予後改善のためには新たな治療選択肢が必要である。mTORは蛋白質のTranslationを促進し、細胞の成長、増殖及び生存を促進することが知られており、腎細胞癌や乳癌をはじめ様々な癌においてmTORの活性化が報告されている。本研究では卵巣明細胞腺癌におけるmTORの発現とその治療標的としての意義を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

まず、卵巣明細胞腺癌におけるmTOR活性化頻度を検討するため、手術時に摘出した卵巣癌切片のパラフィン包埋標本を用いTissue microarrayを作成。mTOR活性化を抗phospho-mTOR(Ser2448)抗体を用いた免疫組織染色法にて検討した。その結果、卵巣明細胞腺癌においてmTOR活性化を高頻度に認めた。臨床進行期別の検討では、卵巣明細胞腺癌では臨床進行期にかかわらず高頻度にmTOR活性化している事が示された。

次に卵巣明細胞腺癌に対するmTORを標的とした分子標的治療が有用であるかを検討するため、mTOR阻害剤であるEverolimusを用いin vitro及びin vivoにおける抗腫瘍効果を検討した。卵巣明細胞腺癌細胞株におけるmTOR活性化をウエスタンブロット法で検討した。その結果、我々が保有する全ての卵巣明細胞腺癌細胞株においてmTORが活性化していた。細胞株でmTOR活性化を認めたので、mTOR阻害剤であるEverolimusを用いて抗腫瘍効果を検討した。まず、細胞株にEverolimusを投与しmTORシグナルの変化をウエスタンブロット法を用いて検討した。その結果、mTOR阻害剤はmTOR下流のp70S6Kのリン酸化を抑制し、mTORの活性を阻害することを確認した。次に卵巣明細胞腺癌におけるmTOR阻害剤の細胞増殖抑制効果をMTS assayを用い検討したところ、用量依存的に細胞増殖抑制を示した。続いて、ヌードマウス卵巣明細胞腺癌移植腫瘍を用いEverolimus投与による腫瘍発育抑制効果を検討した。その結果、Placebo群と比較しEverolimusは有意に腫瘍発育を抑制した。

再発卵巣明細胞腺癌はプラチナベースの化学療法に耐性を示し極めて予後不良である。我々は再発卵巣明細胞腺癌を想定して、シスプラチン耐性株を樹立し、耐性株に対するmTOR阻害剤の有効性を検討した。まず、樹立した細胞株にシスプラチンを投与しMTS assayを用いて細胞増殖抑制の検討を行い、シスプラチン耐性を示すことを確認した。次

にシスプラチン耐性株および感受性株でmTORの活性に差があるかをウエスタンブロット法にて比較検討した。その結果、耐性株においてAKTが強く活性化した結果、その下流にあるmTORが活性化していた。mTOR阻害剤はmTORが強く活性化している細胞により有効であることが知られてる。そこでシスプラチン耐性株に対するmTOR阻害剤の抗腫瘍効果をin vitro及びin vivoで検討した。耐性株および感受性株にEverolimusを投与し、抗腫瘍効果をMTS assayを用い検討したところ、Everolimusは感受性株と比して耐性株に対してより強い細胞増殖抑制を示した。次に、ヌードマウスに耐性株を皮下移植し、Everolimus投与とPlacebo群での腫瘍発育を比較検討した。その結果、Everolimusはシスプラチン耐性株に対して強い腫瘍発育抑制を示した。

〔　総　　括　〕

mTORは卵巣明細胞腺癌で高頻度に活性化していた。mTOR阻害剤を用いた分子標的治療は、シスプラチンに感受性を示す卵巣明細胞腺癌だけでなく、耐性を示す卵巣明細胞腺癌に対しても有効であることが示された。

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も死亡率の高い疾患であり、本邦では毎年約6000人の新規患者が発見され、4000人が死亡している。特に卵巣明細胞腺癌は、プラチナベースの標準的化学療法に強い耐性を示し予後不良な組織型であり、予後改善のためには新たな治療選択肢が必要である。mTORは蛋白質のTranslationを促進し、細胞の成長、増殖及び生存を促進することが知られており、腎細胞癌や乳癌をはじめ様々な癌においてmTORの活性化が報告されている。本研究では卵巣明細胞腺癌におけるmTORの発現とその治療標的としての意義を検討した。

卵巣明細胞腺癌におけるmTOR活性化頻度を検討するため、手術時に摘出した卵巣癌切片のパラフィン包埋標本を用いTissue microarrayを作成。mTOR活性化を抗phospho-mTOR(Ser2448)抗体を用いた免疫組織染色法にて検討した。その結果、卵巣明細胞腺癌においてmTOR活性化を高頻度に認めた。臨床進行期別の検討では、卵巣明細胞腺癌では臨床進行期にかかわらず高頻度にmTORが活性化している事が示された。

次に卵巣明細胞腺癌に対するmTORを標的とした分子標的治療が有用であるかを、mTOR阻害剤であるEverolimusを用い抗腫瘍効果を検討した。mTOR 阻害剤は卵巣明細胞腺癌に対して抗腫瘍効果を示した。次に、再発卵巣明細胞腺癌を想定して、シスプラチン耐性株を樹立しmTOR阻害剤の有効性を検討した。その結果、Everolimusはシスプラチン感受性株と比較して耐性株に対しより強い腫瘍発育抑制を示した。

mTORは卵巣明細胞腺癌で高頻度に活性化していた。mTOR阻害剤を用いた分子標的治療は、シスプラチンに感受性を示す卵巣明細胞腺癌だけでなく、耐性を示す卵巣明細胞腺癌に対しても有効であることが示された。

本研究は卵巣明細胞腺癌においてmTOR活性化を高頻度に認めることを見出し、mTORを標的とした分子標的治療が有効であることを証明した点において、学位の授与に値すると考えられる