

学位論文抄録

食道扁平上皮癌におけるmTOR発現の意義と分子標的治療のターゲットとしての可能性
**(The potential of mTOR as a therapeutic target of
esophageal squamous cell carcinoma)**

平島 浩太郎

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

【目的】 mTOR は PI3K/Akt 経路の下流に位置し、cell growth の制御やアポトーシス抑制に関与する。各種の癌細胞において mTOR は高発現し、癌細胞の浸潤・転移に関与することが報告されている。また、mTOR 阻害剤は様々な癌腫に対して抗腫瘍効果を示し、臨床試験も多数行われている。しかし、食道扁平上皮癌における mTOR の重要性は明らかになっていない。食道扁平上皮癌は悪性度が高く、手術と化学放射線療法による治療成績は未だ不十分である。我々は更なる治療成績向上を目指し、食道扁平上皮癌における mTOR 発現の意義を解明し、mTOR が分子標的治療の target となりうるかを検討することとした。

【方法】 1)食道扁平上皮癌細胞(TE series)5 種における p-mTOR 発現レベルをウエスタンブロットティング法、免疫染色で評価し、mTOR 阻害剤(RAD001)におけるリン酸化抑制を検討した。

2)術前治療の無い食道扁平上皮癌標本(n=143)を用いて p-mTOR 発現レベルを免疫染色で評価し、予後や臨床病理学的因子との関係を解析した。

3)食道扁平上皮癌細胞株を用いた RAD001 の抗腫瘍効果(癌細胞浸潤能、増殖能、細胞サイクル、アポトーシス抑制能)、mTOR の下流の p70S6K、4E-BP1 のリン酸化抑制を in vitro study で検討した。

4)食道癌扁平上皮モデルマウスを作成し、プラセボ、RAD001、シスプラチン、RAD001+シスプラチンの 4 群に振り分け、腫瘍増殖抑制効果を検討した。

【結果】 1)ウエスタンブロットティング法では p-mTOR の高発現株(TE4)、低発現株(TE11)を認めた。その 2 種の TE4、TE11 両細胞株の免疫染色を施行したところ、ウエスタンブロットティング法と同様の結果が得られた。また RAD001 におけるリン酸化抑制も認められた。

2)食道癌切除標本における p-mTOR 陽性率は 71 例/143 例(49.7%)であった。また p-mTOR 陽性例は陰性例と比べ有意に予後不良であった。

3)高 p-mTOR 発現株(TE4)と低 p-mTOR 発現株(TE11)に対して、RAD001 の投与により mTOR の下流のリン酸化を抑制し、また細胞増殖能の抑制、細胞周期静止能、細胞浸潤能の抑制、アポトーシス能の促進を認めた。

4) 高 p-mTOR 発現株(TE4)と低 p-mTOR 発現株(TE11)を用いて、皮下注モデルマウス作製に成功した。RAD001 は有意に腫瘍増殖抑制効果を認め、またシスプラチンの相乗効果も認めた。さらに副作用において差を認めなかった。

【考察】 p-mTOR 陽性の食道扁平上皮癌患者は p-mTOR 陰性の患者と比べて有意に予後不良であった。in vitro において RAD001 は食道扁平上皮癌細胞の増殖、浸潤を抑制し、アポトーシスを促進し、また in vivo では食道扁平上皮癌モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を認めた。またモデルマウスにおいて有意な副作用も認めず、安全に治療が行える可能性がある。以上の検討結果より p-mTOR 発現が食道扁平上皮癌の悪性度の指標となり、RAD001 が治療の選択肢となりうることが示唆された。