

## 平島浩太郎氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

### 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)

mTOR は PI3K/Akt 経路の下流に位置し、細胞増殖の制御やアポトーシス抑制に関与している。各種癌細胞において mTOR は高発現し、癌細胞の浸潤・転移に関与することがこれまでに報告されているが、食道扁平上皮癌における mTOR の重要性は明らかにされていない。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効果は未だ不十分である。そこで本研究では、食道扁平上皮癌における mTOR 発現の意義を解明し、mTOR が分子標的治療の標的となりうるか否かを検討した。

術前治療の無い食道扁平上皮癌標本 (n=143) を用いた検討では、リン酸化 mTOR (p-mTOR) の陽性率は 71 例/143 例 (49.7%) であり、陽性例は陰性例と比べ有意に予後不良であった。次に食道扁平上皮癌細胞株 (TE series) 5 種を用いた Western blot ならびに免疫組織学的解析から、p-mTOR 高発現株 (TE4) と低発現株 (TE11) の存在が明らかになった。これら癌細胞株に mTOR 阻害剤 (RAD001) を添加すると p-mTOR は有意に抑制され、mTOR の下流に存在する p70S6K、4E-BP1 のリン酸化も減弱した。さらに細胞増殖の抑制を認め、その機序として細胞周期の停止とアポトーシスの亢進が確認された。また細胞浸潤能の抑制も認められた。一方、ヒト食道扁平上皮癌細胞株 TE4 あるいは TE11 をヌードマウスの腹部皮下に移植し、プラセボ、RAD001、シスプラチン、RAD001+シスプラチン投与群の 4 群に振り分け、腫瘍増殖抑制効果を検討した。その結果、RAD001 では有意に増殖抑制効果を認め、またシスプラチンと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。以上より、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。

審査の過程において、p-mTOR 高発現の判定基準、p-mTOR と臨床像との対比、p-mTOR 発現と予後との関連、p-mTOR 高発現とそれに関連する上流や下流の細胞内イベント、mTOR と免疫系の関連、p-mTOR と癌組織内局在、正常な腺上皮における p-mTOR 発現の意義、m-TOR リン酸化のメカニズムなどについて、質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、食道扁平上皮癌における p-mTOR の発現と、その臨床的な意義を明らかにするとともに、m-TOR 阻害剤の増殖抑制効果を確認し、食道扁平上皮癌の新たな治療戦略を示したものとして、学位の授与に値する。

審査委員長 消化器内科学担当教授



## 審査結果

学位申請者名：平島浩太郎

分野名：消化器外科学

学位論文題名：

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)

指導：馬場秀夫 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23 年 2 月 9 日

審査委員長 消化器内科学 担当教授

江藤 裕

審査委員 泌尿器病態学 担当教授

江藤 正俊

審査委員 免疫識別学 担当教授

西村 春治

審査委員 細胞病理学 担当教授

竹 居 元 裕