

氏名	西川 敏雄
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4810 号
学位授与の日付	平成 25 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Antiproliferative effect of a novel mTOR inhibitor temsirolimus contributes to the prolonged survival of orthotopic esophageal cancer-bearing mice (mTOR阻害剤であるテムシロリムスによる増殖抑制効果が食道癌同所性移植マウスの生存延長をもたらす)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 三好 新一郎 准教授 阪口 政清
--------	------------------------------

#### 学位論文内容の要旨

食道扁平上皮癌はより効果的な新たな化学療法薬が登場しているにも関わらず、最も予後不良な癌腫の1つである。最近の薬の進歩によって多くの悪性腫瘍において活性化されている mTOR(mammalian Target of Rapamycin)を特異的に抑制することが可能となってきている。テムシロリムス (CCI-779) は最近合成されたラパマイシンの誘導体の1つであり、その有効性から腎細胞癌患者に使用されている。今回我々は食道扁平上皮癌に対して mTOR 阻害剤であるテムシロリムスを用いてその有効性を評価し、また、進行食道癌動物モデルを用いて生存における有効性の評価を行った。まず、食道癌における mTOR の発現の検討を免疫染色にて行い、食道癌切除標本 58 例中 46 例 (79.3%) に p-mTOR の発現を認めた。また、その発現は腫瘍の進行度と相関していた。また、ウェスタンブロットにおいても食道癌細胞には p-mTOR の過剰発現を認め、さらに mTOR シグナル伝達経路の下流の分子の1つである HIF-1 $\alpha$  の発現も認めた。次に、テムシロリムスによる抗腫瘍効果の検討を行い、テムシロリムスにより mTOR 及び mTOR シグナル伝達経路の下流の分子である S6 の活性化が抑制され、その結果食道癌細胞の増殖が抑制されることを示した。in vivo の検討では食道癌皮下腫瘍モデルにおいて腫瘍縮小効果を確認し、また、食道癌同所性移植マウスにおいてもテムシロリムスの投与により生存延長効果を認めた。これらの結果より mTOR 阻害剤であるテムシロリムスは食道癌治療において有用な結果をもたらす可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

食道癌は依然として予後不良な悪性腫瘍である。本研究では、ヒト抽出食道癌組織を mammalian target of rapamycin (mTOR) とそのリン酸化活性化フォームの発現に注目し免疫組織化学的検討を行い、活性化フォームの発現が臨床病期ステージと相関することがまず確認された。それに続き、mTOR 特異的阻害薬であるテムシロリムスのヒト食道扁平上皮癌細胞株の増殖、細胞内シグナルトランスダクションに対する効果が試験管内実験で、さらにヒト食道扁平上皮癌細胞株のマウスへの異所性ならびに同所性移植後の腫瘍増殖と生存に対する効果が評価された。その結果、テムシロリムスは食道扁平上皮癌細胞株で mTOR シグナル伝達を阻害することが示され、さらに食道癌において mTOR シグナル伝達経路が腫瘍増殖に重要な役割を果たすことが示唆された。本研究は、新しい食道癌治療標的を評価した研究として価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。