

京都大学	博士（医学）	氏 名	伊東 大輔
論文題目	<i>In vivo</i> antitumor effect of the mTOR inhibitor CCI-779 and gemcitabine in xenograft models of human pancreatic cancer. (ヒト膵癌異種移植モデルにおける mTOR 阻害剤 CCI-779 と gemcitabine の生体内抗腫瘍効果)		
(論文内容の要旨)			
難治性癌である膵癌の予後改善のためには進行・再発膵癌患者に対する、より有効な治療法の開発が急務であると考えられる。マクロライド系有機化合物ラパマイシンの細胞内標的蛋白質 Mammalian target of rapamycin（以下 mTOR）が膵癌治療における新たな分子標的となり得るか否かを検討するために、ヒト膵癌組織及び膵癌細胞株における phosphatidylinositol 3'-kinase（以下 PI3K）/mTOR 情報伝達系の発現、活性化の有無を評価し、ラパマイシンの誘導体である水溶性 mTOR 阻害剤 CCI-779 の単剤及び膵癌治療の key drug である gemcitabine との 2 剤併用時の生体内での抗腫瘍効果をヒト膵癌異種移植モデルを用いて検討した。京都大学において切除した膵癌切除標本に対して PI3K/mTOR 情報伝達系に含まれる Akt, mTOR, S6K1 に対するリン酸化特異的抗体を用いて免疫組織学的染色を行うと、phospho-Akt, mTOR, p70 S6 kinase（以下 S6K1）はそれぞれ 50, 55, 65%の標本で陽性であった。また連続切片による検討では各々の発現に有意な相関が認められた。さらにヒト膵癌細胞株におけるウェスタンブロット解析では Akt, mTOR, S6K1 は今回対象とした AsPC-1, BxPC-3, KMP-3, KMP-4, Panc-1, Suit-2 のすべてで発現し、かつリン酸化されていた。以上よりヒト膵癌組織、細胞株において PI3K/mTOR 情報伝達系が恒常的に活性化していること、すなわち膵癌発生、進展に PI3K/mTOR 情報伝達系が関与している可能性、mTOR 阻害剤が膵癌に抗腫瘍効果を有する可能性が示された。試験管内における CCI-779 の増殖抑制効果を細胞数計測法によって検討すると、その増殖抑制効果は AsPC-1 に対して非常に強く、Suit-2 に対して最も弱く認められた。高感受性膵癌細胞株である AsPC-1 と低感受性膵癌細胞株である Suit-2 において mTOR の主要な標的分子である S6K1 の CCI-779 によるリン酸化抑制効果をウェスタンブロット解析にて評価すると、AsPC-1 ではリン酸化が 88%抑制されていたが、Suit-2 では 39%しか抑制されなかった。CCI-779 によるヒト膵癌細胞株に対する増殖抑制機序として、S6K1 のリン酸化抑制が寄与している可能性が示唆された。試験管内における細胞数計測実験では、CCI-779 高感受性膵癌細胞株である AsPC-1 と低感受性膵癌細胞株である Suit-2 に対して CCI-779 と gemcitabine を併用しても相加的、相乗的な細胞増殖抑制効果を示さなかった。しかしヒト膵癌異種移植モデルで CCI-779 の抗腫瘍効果を評価すると、AsPC-1 の皮下異種移植モデルでは CCI779 単剤群においても gemcitabine との 2 剤併用群においても、コントロール群に対して有意な腫瘍増大抑制効果を認め、さらに Suit-2 腹膜播種異種移植モデルでは CCI-779 もしくは gemcitabine 単剤投与群に比べて 2 剤併用群において有意な生存期間の延長が認められた。これらの結果は mTOR 阻害剤である CCI-779 が膵癌治療における有望な薬剤であり、mTOR 情報伝達系を阻害することが腫瘍の特性に即した治療戦略に寄与する可能性を示している。			

（論文審査の結果の要旨） 本研究はmTORが膵癌治療における新たな分子標的となり得るか検討するために、ヒト膵癌組織、膵癌細胞株におけるmTOR情報伝達系の発現を検討し、mTOR阻害剤であるCCI-779の単剤及びgemcitabineとの2剤併用による抗腫瘍効果をヒト膵癌異種移植モデルで評価したものである。その結果、膵癌切除標本の免疫組織学的染色で、Akt, mTOR, S6K1のリン酸化は50, 55, 65%の標本で陽性であり、各々の発現に有意な相関があった。Akt, mTOR, S6K1は膵癌細胞株AsPC-1, BxPC-3, KMP-3, KMP-4, Panc-1, Suit-2の全てで活性化していた。試験管内でのCCI-779の増殖抑制効果はAsPC-1に対し非常に強く、Suit-2に対し最も弱く認められ、S6K1のリン酸化抑制率は高感受性細胞株AsPC-1では88%、低感受性細胞株Suit-2では39%であった。AsPC-1皮下移植片モデルではCCI-779単剤群、gemcitabineとの併用群共に有意な抗腫瘍効果を認めた。Suit-2腹膜播種移植片モデルでは各単剤投与群に比べて2剤併用群で有意に生存期間が延長した。以上の結果はmTOR情報伝達系の阻害が膵癌の治療に有用であることを示しており、腫瘍の特性に即した新しい膵癌の治療法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として値するものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成21年11月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			