

氏 名 大 原 利 章
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 4406 号
学 位 授 与 の 日 付 平成 23 年 9 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件 医歯薬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 Inhibition of mTOR by temsirolimus contributes to prolonged survival of mice with pleural dissemination of non-small-cell lung cancer cells
(テムシロリムスによる mTOR 阻害が非小細胞肺癌の胸膜播種担癌マウスの生存延長効果をもたらす)

論 文 審 査 委 員 教授 吉野 正 教授 木浦 勝行 准教授 大内田 守

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ラパマイシン誘導体である Temsirolimus は mTOR (mammalian Target of Rapamycin) を選択的に阻害する事により、腫瘍の増殖を抑制するとされている。現在、Temsirolimus は腎細胞癌に対して臨床応用が進んでいるが、非小細胞肺癌においても腎細胞癌と同様に mTOR を介したシグナル経路が高率に活性化されているため、Temsirolimus の抗腫瘍効果が期待されている。今回我々は非小細胞肺癌 A549、H1299、H358 細胞株を用いて、Temsirolimus の抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo* で検討を行った。*in vitro* では Temsirolimus は A549、H1299、H358 細胞に対して増殖抑制効果を示した。ウエスタンプロットでは Temsirolimus 投与により mTOR のリン酸および下流のシグナルの減弱が認められた。*In vivo* の検討では A549 細胞を用いて皮下腫瘍モデルあるいは胸膜播種モデルを作成し、10mg/kg の Temsirolimus を週一回経静脈投与もしくは腹腔内投与し、皮下腫瘍モデルでは非投与群と比較して、Temsirolimus 投与群では有意に腫瘍増殖が抑制され、胸膜播種モデルでは生存期間が有意に延長された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は肺非小細胞癌におけるラパマイシン誘導体である Temsirolimus の細胞傷害性を検討したものである。非小細胞肺癌株 A549、H1299、H358 を用いて Temsirolimus の抗腫瘍効果を *in vitro*、*in vivo* で検討している。その結果、Temsirolimus は A549、H1299、H358 の増殖抑制効果を示した。ウエスタンプロットでは Temsirolimus により mTOR のリン酸化および下流シグナルの減弱がみられた。*In vivo* では A549 細胞を用いて皮下腫瘍あるいは胸膜転移モデルを作成し、Temsirolimus によって、有意に腫瘍増殖が抑制され、生存期間が延長した。実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、Temsirolimus の肺非小細胞癌の治療応用に関する重要な知見を得たものと評価される。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。