

論文審査の要旨

報告番号	総研第 59 / 号	学位申請者	黒島 和樹	
審査委員	主査	古川 龍彦	学位	博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査	武田 泰生
	副査	谷口 昇	副査	大塚 隆生

Potential new therapy of Rapalink-1, a new generation mTOR inhibitor, against sunitinib-resistant renal cell carcinoma.

(スニチニブ耐性腎細胞癌に対する新世代 mTOR 阻害剤 Rapalink-1 の新規治療効果の可能性)

進行性腎癌の治療において最も多用される Sunitinib への薬剤耐性が臨床上の課題となっているが、Sunitinib 耐性患者に対する従来の mTOR 阻害剤の治療効果は乏しいのが現状である。第 1 世代 mTOR 阻害薬である Rapamycin と第 2 世代 mTOR 阻害薬である mTOR kinase 阻害薬 MLN0128 を結合させ、mTOR の 2 つの異なる薬剤結合部位に同時に結合できるように最適化した Rapalink-1 が近年開発された。学位申請者らは、Sunitinib 耐性を含む腎細胞癌に対する Rapalink-1 の in vitro および in vivo における抗腫瘍効果の機能解析を検証し、Rapalink-1 の制御する分子ネットワーク探索を行った。以前 in vivo にて樹立した Sunitinib 耐性 786-o 細胞株を含む腎癌細胞株を用いて、Rapamycin 誘導体である Temsirolimus を対照として、Rapalink-1 を用いた細胞増殖・遊走・浸潤・コロニー形成能の機能解析を行い、apoptosis assay や cell cycle assay にて細胞増殖抑制効果の機序を検証した。Western blot assay にて mTOR シグナル経路のタンパク発現比較を行った。In vivo にて新たに 3 種類の Sunitinib 耐性腎癌細胞株を樹立し、Xenograft assay で Sunitinib 耐性腎癌細胞株に対する Temsirolimus と Rapalink-1 の抗腫瘍効果の比較を行った。RNA シークエンスでの Rapalink-1 により抑制される遺伝子発現比較と KEGG pathway 解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) Rapalink-1 は Temsirolimus と比較し、Sunitinib 感受性腎癌細胞株だけでなく耐性細胞株においても増殖、遊走、浸潤、コロニー形成能を有意に抑制し、より強力なアポトーシスや G1 期停止を誘導した。
- 2) Rapalink-1 は mTORC1 の標的である p70S6K や 4EBP1、mTORC2 の標的である AKT のリン酸化をより強力に抑制し、効率的に mTOR シグナルを抑制した。
- 3) 複数の Sunitinib 耐性腎癌細胞株において、Rapalink-1 は Temsirolimus より有意に腫瘍サイズを減少させる抗腫瘍効果を示した。
- 4) Rapalink-1 が mTOR シグナル伝達経路だけでなく、MAPK シグナル伝達経路、ErbB シグナル伝達経路、および ABC トランスポーターの一部を抑制する可能性が示された。

Temsirolimus による mTORC1 のみの阻害ではフィードバック活性化する MAPK kinase シグナルを Rapalink-1 では抑制することが抗腫瘍効果につながっている可能性を示唆している。また、多くの癌で過剰発現・増幅している ErbB 受容体ファミリーは下流の PI3K/AKT にシグナルを送るため、Rapalink-1 による ErbB シグナル抑制は腫瘍抑制につながる可能性がある。Sunitinib 投与は HIF の発現上昇につながるとされており、一部腎癌の成長は mTORC2 でのみ調節される HIF2 α によって促進されるため、Rapalink-1 による mTORC1 と mTORC2 の両阻害は HIF1 α と HIF2 α の両方の発現抑制につながり、腎癌治療において効果的であると考えられる。

本研究は、Sunitinib 耐性となった進行性腎癌患者において、Rapalink-1 の新規治療選択肢としての可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。