

審査の結果の要旨

氏名 白鳥 広志

本研究は、大腸癌放射線療法における局所効果の増強および治療後遠隔転移出現の抑制を可能にするために、放射線療法による mTOR 経路とオートファジーの活性変化の役割を検討した。第一章では mTOR 阻害薬であるテムシロリムスとオートファジー阻害薬であるクロロキンの併用による X 線増感効果が大腸癌細胞で検証し、第二章では放射線治療後大腸癌の転移能における mTOR 経路の役割を臨床研究と基礎研究から検討し、下記の結果を得ている。

1. 第一章では、大腸癌細胞 (SW480, HT29) において X 線照射により mTOR 経路およびオートファジーが活性化することが示され、これらは各細胞において X 線抵抗性に働いていると考えられた。
2. mTOR 阻害薬であるテムシロリムスとオートファジー阻害薬であるクロロキンの併用は、大腸癌細胞 (SW480, HT29) において mTOR 経路とオートファジーを阻害し、X 線照射によるアポトーシスの誘導効果を増強させ、X 線の細胞増殖抑制効果を増強させた。
3. 第二章では、術前化学放射線療法 (CRT) を行った直腸癌症例 (CRT 群: n=98) および術前治療を行わずに手術のみを行った大腸癌症例 (非 CRT 群: n=80) における mTOR 経路活性を免疫染色により評価した。その結果、非 CRT 群では mTOR 経路活性は患者予後と関連しなかったが、CRT 群では CRT 後に mTOR 経路が高活性であった症例は術後遠隔転移出現が多かった。
4. 大腸癌細胞 (SW480, LoVo) を用いて X 線照射後の mTOR 経路活性と遊走能の評価を行った。SW480 細胞においては、X 線照射後に mTOR 経路は活性化し、それに伴い上皮間葉転換 (EMT) が亢進し、遊走能が増加した。そして、これらの変化は mTOR 阻害薬であるテムシロリムスの投与により抑制された。一方、LoVo 細胞においては、X 線照射後に mTOR 経路活性は減弱し、EMT は抑制された。したがって、X 線照射による mTOR 経路活性化の有無が EMT を介した大腸癌の転移能増強に関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は、第一章ではテムシロリムスとクロロキンの併用療法が直腸癌に対する術前放射線療法において併用する化学療法の候補になり得ること、第二章では直腸癌症例において CRT 後の mTOR 経路活性は治療後遠隔転移出現の指標になることを示した。本研究は、直腸癌におけ

る術前 CRT の効果や予後の術前予測、および CRT の効果増強における研究に新たな知見を与えるものと考えられる。よって本論文は博士 (医学) の学位請求論文として合格と認められる。