

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	永 井 晋 平
論文審査担当者 主 査 産婦人科学 山 上 亘 病理学 関 根 茂 樹 産婦人科学 田 中 守 泌尿器科学 大 家 基 嗣 学力確認担当者： 審査委員長：関根 茂樹 試問日：2025年 7月 8日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：mTOR-mediated p62/SQSTM1 stabilization confers a robust survival mechanism for ovarian cancer (mTOR経路を介したp62/SQSTM1の安定化による卵巣がんの生存機構の解明)				
本研究は、遺伝子改変マウス卵管上皮オルガノイドを用いて治療抵抗性卵巣癌である <i>BRCA1/2</i> wild type 卵巣高悪性度漿液性癌 (HGSC: High-grade serous carcinoma) を模倣した新たなモデルマウスを開発し、分子メカニズムを解析した。mTORの活性化による癌細胞におけるp62の発現亢進が癌細胞の生存と治療抵抗性に深く関与していること、mTOR 阻害薬にてp62の発現が低下し、癌細胞の化学療法に対する治療抵抗性が抑制されることを明らかにし、RAS/PI3K-mTOR-p62-Nrf2経路を標的とした新規治療戦略を提示したものである。 審査では、本研究のマウスモデルの妥当性とヒトHGSCとの相同性について問われた。本モデルで形成された腫瘍はヒトHGSCに特徴的な所見である乳頭状構造が認められ、免疫組織化学ではPAX8およびWT1が陽性であった。さらに、網羅的解析においてヒトHGSCに特徴的なシグネチャーを保持していたことから、組織学および分子生物学的に相同性が確認されていると回答された。次に、本モデルの遺伝子選定と機能解析の妥当性について問われた。p53はヒトHGSCでは前がん病変で既に変異が認められ、発がんに必要な変異と考えられており、NFIおよびPTENは、<i>BRCA1/2</i> wild type HGSCのTCGAデータセットに基づくコホート解析から導かれており、本モデルがヒト予後不良型HGSCを反映していると考えられる。さらに、樹立したRPMNPオルガノイドの解析により、mTORシグナルの活性化がオートファジー抑制とp62の異常蓄積を引き起こし、腫瘍増殖と薬剤耐性を促進する因果関係を実証した。以上より遺伝子選定および多面的機能解析の合理性が裏付けられたと考えていると回答された。mTOR阻害薬の適切な投与開始時期について問われ、p62発現をバイオマーカーとし、ヒト検体でも化学療法前に比べ化学療法後にp62が上昇していることも踏まえて投与すべきであると考えていると回答された。p62の下流の経路として有意な変化を示したのはNrf2のみであるか問われ、NF-κB標的遺伝子もqPCRで解析したが有意な変化が認められなかったこと、フェロトシスなども関与している可能性はあるが、解析していないことが回答された。最後にヒト由来HGSCオルガノイドとの比較と今後の展望について問われた。現時点ではヒト由来HGSCオルガノイドでの検証は出来ておらず、今後の課題であると回答された。臨床上的p62の評価方法や、当該治療の対象となり得る患者はどの程度の割合かを問われ、今後ヒトHGSC臨床検体でp62の免疫組織化学を行い、対象となる症例数の見通しを得たうえで、将来的な個別化医療の実装に向けた層別化臨床試験につなげたいと回答された。 以上、本研究は今後さらに検討すべき課題が残されているが、<i>BRCA1/2</i> wild type 治療抵抗性HGSCの患者に対して、バイオマーカーであるp62を同定し、mTOR阻害薬併用療法が新規治療法となる可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。				