

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	永 井 晋 平
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
高悪性度漿液性がん (High grade serous carcinoma: HGSC) は上皮性卵巣がんの中でも最も頻度が高く、進行・転移が速く、治療抵抗性を示す悪性腫瘍である。特にBRCA1/2 野生型 (BRCA1/2 wild type: BRCA1/2 WT) の患者では、相同組換え修復機能を保持している場合が多く、従来の化学療法およびPARP阻害剤に対する治療効果が限定的である。そのため、これらの患者に対する治療法の開発が喫緊の課題である。 本研究では、BRCA1/2 WT HGSCを対象として、新たな治療標的を探索することとした。研究の第一段階では、The Cancer Genome Atlas (TCGA) の大規模なデータセットを解析することで、BRCA1/2 WT患者における予後不良因子を特定した。その結果、RAS/PI3Kシグナル伝達経路の異常活性化が予後不良に関連していることが判明した。特に「small GTPase-mediated signal transduction」や「PI3Kシグナル伝達」などの異常が顕著であり、これがBRCA1/2 WT患者の予後に寄与していることが示唆された。さらに、これらの経路の異常活性化は、主にKRASやPIK3CAのコピー数変化に起因するものであることを解明した。 次に、これらの分子機序を詳細に解析するため、マウス卵管上皮由来の卵管オルガノイドに遺伝子改変を施したモデルを樹立した。特定の遺伝子改変を行うことで、RAS/PI3K経路の異常活性化を再現することが可能となった。このモデルを用いた解析により、RAS/PI3Kシグナルの異常が腫瘍細胞のオートファジーを抑制し、化学療法耐性を獲得するメカニズムとしてp62タンパク質の異常蓄積が明らかとなった。この結果は、腫瘍細胞内の生存と成長を支えるRAS/PI3K経路を標的とした治療の有効性を示唆している。 さらに、本研究ではmTORシグナル伝達経路に注目し、この分子がオートファジー抑制に関与する役割を明らかにした。mTOR阻害剤であるエベロリムスを用いた実験では、腫瘍細胞内のオートファジー抑制が解除され、p62タンパク質の発現が低下し、腫瘍細胞の増殖が抑制された。また、in vitroでの解析により、エベロリムスと従来の化学療法を併用することで化学療法の感受性が改善されることが確認された。これにより、mTOR阻害剤がBRCA1/2 WT患者に対する治療効果を高め、p62タンパク質が治療効果を予測する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。 最後に、化学療法とmTOR阻害剤の併用療法をマウスモデルで評価したところ、併用療法が腫瘍を効果的に抑制し、生存率を改善することが確認された。 本研究は、BRCA1/2 WT HGSCにおける治療抵抗性のメカニズムを明らかにし、RAS/PI3K経路とmTOR阻害剤を標的とした新たな治療戦略の可能性を示した。				