

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	安水 洋太
論文審査担当者	主査	泌尿器科学	大家 基嗣	
	病理学	金井 弥栄	先端医科学	佐谷 秀行
	臨床薬剤学	谷川原 祐介		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	金井 弥栄
			試問日	平成29年 5月29日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Dual PI3K/mTOR Inhibitor NVP-BEZ235 Sensitizes Docetaxel in Castration Resistant Prostate Cancer (Dual PI3K/mTOR 阻害剤 NVP-BEZ235は去勢抵抗性前立腺癌におけるドセタキセル感受性を高める。)				
<p>去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対する一次化学療法としてドセタキセル (DOC) が選択されるが、効果は限定的であるため、耐性の克服は喫緊の課題である。CRPCの約30%に癌抑制遺伝子PTENの欠損を認め、PI3K/AKT/mTOR シグナル経路が活性化される。先行研究より、この経路の活性化はCRPCにおけるDOC耐性の一因と示唆される。本研究では、CRPC細胞株C4-2AT6に対するDual PI3K/mTOR阻害剤NVP-BEZ235 (BEZ) とDOCの併用療法の有用性を検討した。BEZとDOCの併用は、<i>in vitro</i>・<i>in vivo</i>いずれにおいてもC4-2AT6細胞に対して高い抗腫瘍効果を示した。</p> <p>審査では、まずDual PI3K/mTOR阻害剤が従来のmTOR complex1 (mTORC1) 阻害剤と比較して優れている点について質問された。本研究の予備的検討ではmTORC1阻害剤であるエベロリムスがC4-2AT6におけるpAKTの発現を亢進させた。これはmTORC1 阻害剤がmTOR complex2 (mTORC2) を介したpAKTの発現を抑制できないためと考えられると回答された。続いてBEZのアポトーシス誘導メカニズムについての質問に対して、Caspaseを介した経路であると考えられると回答された。アンドロゲン除去環境がDOC抵抗性を引き起こした理由について質問された。アンドロゲン・アンドロゲンレセプター軸とPI3K/AKT/mTORシグナル経路間の相補的フィードバック経路が報告されている。アンドロゲン除去環境によって活性化されたPI3K/AKT/mTORシグナル経路がDOC抵抗性の一因となった可能性があるという回答された。PTENの臨床上的役割について質問された。PTEN欠損したCRPCに対するmTORC1阻害剤の有効性が報告されており、PI3K/AKT/mTORシグナル経路阻害剤が実用化される際には治療選択に有用なバイオマーカーとなりうると回答された。本研究からどのような臨床応用を検討するか質問された。前立腺癌に対してBEZとアピラテロンを併用した第I相試験が行われたが、副作用の観点から同試験は中止となった。PI3K/AKT/mTORシグナル経路阻害の副作用について再考する必要があると回答された。</p> <p>以上のように、本研究にはさらに検討すべき課題が残されているものの、ヒトCRPCモデルにおいてBEZによるPI3K/AKT/mTORシグナル経路の阻害がDOCの抗腫瘍効果を増強させることを明らかにした点において非常に有意義な研究であると評価された。</p>				