

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1128 号	氏 名	横 井 謙 太
論文審査担当者	主 査 伊 藤 研 一 副 査 田 中 榮 司 ・ 塩 沢 丹 里		

### (論文審査の結果の要旨)

細胞起源を同じくする胆管癌 (CCC) と肝細胞癌 (HCC) において、HCC のみで臨床効果が認められているソラフェニブの有効性が異なる原因を模索することを目的とした。細胞内シグナル伝達を主体にソラフェニブ投与に伴う変化を検証し、その差異に対する抑制剤投与による増殖抑制効果を測定した。

CCC 細胞株、HCC 細胞株を用いて、MTT アッセイによる細胞増殖評価、ウエスタンブロッティング、およびアポトーシス分析を行い、CCC と HCC との間のソラフェニブ投与によるシグナル伝達経路特性の差異を調べた。

さらに、種々のシグナル伝達物質阻害薬を用いて、CCC 細胞株の増殖抑制を試みた。

その結果、横井 は次の結論を得た。

1. ソラフェニブは、*in vitro* において ERK リン酸化を抑制することにより、CCC、HCC 共に細胞増殖を有意に抑制したが、HCC と比較して CCC では ERK リン酸化抑制、増殖抑制効果は弱かった。
2. HCC ではソラフェニブ投与により AKT S473 リン酸化の抑制が認められたが、CCC では逆に、AKT S473 および mTORC2 のリン酸化が有意に増強された。mTORC2 の構成成分である Rictor を標的とした siRNA で抑制すると、AKT S473 リン酸化を抑制し、下流にあたる FOXO1 の増加を介したアポトーシスの増強を引き起こすことが示唆された。
3. CCC 細胞株 (RBE) において、siRNA による mTORC2 抑制下でソラフェニブとエベロリムス (mTORC1 阻害薬) を同時投与することで、ERK のリン酸化抑制、mTORC1 リン酸化の阻害に加えてソラフェニブおよびエベロリムス依存性 AKT S473 リン酸化の抑制がおり、細胞増殖を有意に抑制した。

これらの結果により、ソラフェニブによる RAF/MEK/ERK 経路抑制からの細胞死に対する回避経路として AKT/mTOR 経路の存在が推測された。さらに、この経路に対し、ソラフェニブ、mTORC2 活性の抑制 (siRNA)、mTORC1 活性の抑制 (エベロリムス) を併用することで、この細胞死回避機序を抑えることができることが示された。この機序は、CCC 治療に有望な、新しいアプローチにつながる可能性が示唆された。

以上に対し、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。