

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 517 号	氏 名	小 森 陽 子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	杉 尾 賢 二 (印)	
	副査氏名	白 尾 国 昭 (印)	
	副査氏名	村 上 和 成 (印)	
論文題目			
Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in pancreatic neuroendocrine tumors (膵神経内分泌腫瘍における Mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達経路の発展に関する検討)			
論文掲載雑誌名			
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences			
論文要旨			
<p>【背景、対象と方法】 mTOR シグナル伝達経路の調節異常は、種々の癌の発生に関与している。しかし、膵神経内分泌腫瘍(PNET)での mTOR 活性経路の発現については、十分に検討されていない。1984年11月～2012年4月までに切除した PNET42例を対象とし、mTOR, p-mTOR と、その下流因子である pS6K, p-S6rp, 4E-BP1, p-4E-BP1 の発現を免疫組織学的に解析し、その発現と臨床病理学的背景との関係を検討した。</p> <p>【結果】 mTOR, p-mTOR, S6K, p-S6rp, 4E-BP1, p-4E-BP1 の発現は、それぞれ 28.6%, 52.4%, 52.4%, 40.5%, 81.0%, 26.2%であった。mTOR, p-mTOR, S6K, p-S6rp の発現は、腫瘍の浸潤、増殖、病期と有意に関連を認めた。特に、p-mTOR は腫瘍径、脈管侵襲、周囲組織浸潤、リンパ節・遠隔転移、核分裂像、TNM 分類、2004・2010年 WHO 分類の進行度と関連を認めた。p-S6rp の発現は、脈管侵襲、周囲組織浸潤、リンパ節・遠隔転移、核分裂像、2010年 WHO 分類と関連を認めた。対照的に 4E-BP1 の発現は、臨床病理学的背景と関連を認めなかった。p-mTOR と p-S6rp の発現に有意な正の相関関係を認めた。</p> <p>【結論】 今回の結果から、腫瘍の浸潤、増殖、病期が進むほど、mTOR とそのシグナル伝達経路の発現が認められ、そのうち S6K 経路に関してのみ関連が認められた。また、p-mTOR と p-S6rp の発現間に相関関係を認め、PNET の病態と関連がある経路は S6K 経路であることが示唆された。結論として、膵神経内分泌腫瘍(PNET)においては、mTOR の活性化が関与しており、その下流のシグナルとして S6K 経路が腫瘍の増殖と進行に重要な役割を持っていることが示された。</p> <p>本研究は、稀な疾患である膵神経内分泌腫瘍に関するこれまでの報告の中で最大症例数での検討であり、mTOR の活性化と主たるシグナル経路の解明を行った有意義な研究である。 このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
学力の確認

審査区分 (課)・論	第 517 号	氏 名	小 森 陽 子
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	杉 尾 賢 二 (杉尾)	
	副査氏名	白 尾 國 昭 (白尾)	
	副査氏名	村 上 和 成 (村上)	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <p>研究の背景に関して；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PNET が欧米と比較して日本で頻度が高い理由は何か考えられるか。</li> <li>2. mTOR と p-mTOR との違いは何か。</li> </ol> <p>方法：免疫組織化学に関して；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. 化学療法後の症例は含まれているか。もし含まれていれば、免疫組織学的に差があるか。</li> <li>4. 腫瘍のどの部位を、どの倍率で何か所を評価・検討しているか。表層部と浸潤部で染色性の違いはないのか。</li> <li>5. 28年ほど前の古い標本も使用しているようだが、mTOR をはじめ一連の免疫染色の判定は正確に行えたか？</li> <li>6. mTOR は細胞質に染色されている写真はありますか。</li> </ol> <p>結果および考察に関して；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. 免疫染色陽性率に関し、mTOR (total expression) よりも p-mTOR (特異的リン酸化 expression) のほうが高頻度になっている理由を説明せよ。</li> <li>8. p-mTOR, p-S6rp が腫瘍の増殖や進行に強く関係しているにも関わらず、増殖の評価として用いられる Ki67 と相関していない理由を説明せよ。</li> <li>9. すでに mTOR inhibitor が薬剤として存在しているが、本論文のアピールできる新しい点はどこか。</li> <li>10. p-S6K inhibitor は今後の臨床効果を期待できるか。</li> <li>11. 再発 (recurrence)、予後 (survival) の判定法を説明せよ。</li> <li>12. 各種免疫染色の結果と再発 (recurrence free survival)、予後 (survival) の解析方法について説明せよ。</li> <li>13. 多変量解析における、解析因子 (数) とそれぞれの内訳について説明せよ。</li> <li>14. 各種免疫染色において、本論文とは異なり、細胞質以外の染色部位と病理組織学的性状または進行度との間に関連があったとする報告はなかったか？</li> <li>15. 無機能性と染色性の間に関連性があることについての考察を述べよ。</li> <li>16. 機能性である腫瘍を対象にした比較試験で、mTOR 阻害剤の有効性が示されたことに対する考察を述べよ。</li> <li>17. PNET において、mTOR 経路が活性化される機序を説明せよ。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 小森 陽子

論 文 題 目

Mammalian target of rapamycin signaling activation patterns in pancreatic neuroendocrine tumors

(膵神経内分泌腫瘍における Mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達経路の発現に関する検討)

要 旨

緒 言 : Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達経路の調節異常は、ヒトのさまざまな癌の発生に関与している。しかし、膵神経内分泌腫瘍 (PNET) での mTOR 活性経路の発現については、いまだ十分に検討されていない。本研究では、免疫組織染色を行い、PNETs における mTOR 活性経路の発現を検討することを目的とした。

研究対象および方法 : 1984 年 11 月～2012 年 4 月までに切除した、PNET 42 例を対象とした。mTOR、phosphorylated mTOR (p-mTOR) と、その下流因子である p70S6 kinase (S6K)、phosphorylated S6 ribosomal protein (p-S6rp)、eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1 (4E-BP1)、phosphorylated 4E-BP1 (p-4E-BP1) の免疫染色をそれぞれ行い、発現の判定を行った。その発現と、臨床病理学的背景との関係を検討した。

**結 果:** mTOR、p-mTOR、S6K、p-S6rp、4E-BP1、p-4E-BP1 の発現は、それぞれ 28.6%、52.4%、52.4%、40.5%、81.0%、26.2%であった。mTOR、p-mTOR、S6K、p-S6rp の発現は、腫瘍の浸潤・増殖、病期と有意差を持って関連を認めた。特に、p-mTOR は腫瘍径、脈管侵襲、周囲組織浸潤、リンパ節・遠隔転移、核分裂像、TNM 分類、2004・2010 年 WHO 分類の進行度と関連を認めた。p-S6rp の発現は、脈管侵襲、周囲組織浸潤、リンパ節/遠隔転移、核分裂像、2010 年 WHO 分類と関連を認めた。対照的に、4E-BP1 の発現は臨床病理学的背景と関連を認めなかった。p-mTOR と p-S6rp の発現に、有意な正の相関関係を認めた。

**考 察:** 今回の結果から、腫瘍の浸潤、増殖、病期が進むほど、mTOR とそのシグナル伝達経路の発現が認められ、そのうち S6K 経路に関してのみ関連が認められた。また、p-mTOR と p-S6rp の発現の間に相関関係を認め、PNET の病態と関連がある経路は S6K 経路であることが示唆された。

**結 語:** 腭神経内分泌腫瘍においては、mTOR の活性化が関与しており、その下流シグナルとして S6K が腫瘍の増殖、進行に重要な役割をもっていることが示された。