九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Elevated expression of HSP90 and the antitumor effect of an HSP90 inhibitor via inactivation of the Akt/mTOR pathway in undifferentiated pleomorphic sarcoma

戸次, 大史

https://doi.org/10.15017/1806885

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

（別紙様式２）

氏　　名	戸次　大史
論　文　名	Elevated expression of HSP90 and the antitumor effect of an HSP90 inhibitor via inactivation of the Akt/ mTOR pathway in undifferentiated pleomorphic sarcoma
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　江藤　正俊 副　査　　九州大学　　教授　　岩城　徹 副　査　　九州大学　　教授　　田口　智章

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

未分化多形肉腫は遺伝学的に不均一な腫瘍群であるが、その分子標的治療についてはあまり知られていない。 Heat shock protein 90 (HSP90)は、ストレス下で特定のタンパクと結合する分子シャペロンである。その１つのタンパクがAktである。Akt伝達路 (Akt/ mTOR経路)の異常は、腫瘍の進展に重要な役割を果たす。申請者らは、未分化多形肉腫でのHSP90の発現とAkt/ mTOR経路の活性化状況、またHSP90の発現が経路の活性化に関わりについて検討した。

まず79症例の臨床検体を用いて免疫組織化学染色によりHSP90とAkt/ mTOR経路の発現を検討した。Akt (p-Akt), p-mTOR, p-S6RP, p-4EBPの高発現をそれぞれ57.3%, 51.9%, 54.5%, 57.1%の腫瘍で認めた。これらのリン酸化タンパクの発現は相互に相関を認めた。腫瘍の56.4%にHSP90の高発現を認め、p-Akt, p-mTOR, p-S6RPの発現と相関を認めた。凍結標本5例を用いたウエスタンブロッティングによりタンパクの発現を確認したところ、免疫染色の結果を裏打ちする結果であった。次に、未分化多形肉腫細胞株2種を用いてHSP90阻害薬の抗腫瘍効果を検証した。その結果、HSP90阻害薬は細胞増殖と浸潤能の抑制効果を示し、細胞のAkt/ mTOR経路を不活性化した。

以上の結果から、HSP90の高発現は未分化多形肉腫においてAkt/ mTOR経路の活性化に関与しており、HSP90は未分化多形肉腫における治療標的となる可能性が示唆された。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ適切な解答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。