

琉球大学学術リポジトリ

ヒト乳頭腫ウイルス関連中咽頭癌におけるRaptorとRictorの発現

メタデータ	言語: en 出版者: 琉球大学 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): Human papillomavirus, Oropharyngeal cancer, mTOR, Raptor, Rictor, Overall survival, Temsirolimus, Rapalog 作成者: 近藤, 俊輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002018025

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

**Raptor and rictor expression in patients with human
papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma**

(ヒト乳頭腫ウイルス関連中咽頭癌における Raptor と Rictor の発現)

氏名 近藤 俊輔 

本邦および欧米の癌登録では、過去20年以上にわたり一貫して中咽頭癌の罹患率が上昇している。喫煙率が低下していることから、増加している症例の多くはHPV関連癌であり低年齢化を伴いつつ今後も増加すると予測されている。HPV関連癌は化学放射線治療の奏効率が高いが、放射線化学療法は強い急性期障害（粘膜炎、嚥下障害など）、晩期障害（気道狭窄、嚥下障害、顎骨壊死、口腔乾燥症、放射線誘発がんなど）を生じる。一方、罹患者は低年齢化しており、HPVをターゲットにしたより低侵襲な新規治療法の開発は、重要な課題である。

HPV関連頭頸部癌および子宮頸癌にてPI3K/Akt/mTOR経路は活性化していることが報告されている。しかし、HPV感染がmTOR経路においてどのような役割を果たしているかに関する報告はまだ少ない。mTOR複合体の重要な構成分子であるRaptorおよびRictorは種々の癌腫にて予後との関連や治療のター

ターゲットとなりうることが報告されている。しかし HPV 関連頭頸部癌との関連についての報告は今までにない。そこで本研究では HPV 関連および非関連癌における Raptor および Rictor の発現および予後との関連を検討することにより、HPV 関連癌において特異的なターゲットとなりうるかを評価し、有効な新規治療の開発へと進展させることを目的として実施した。

研究方法はまず HPV 関連および非関連癌細胞株を用いた実験を行った後に、臨床検体を用いた解析を行った。

癌細胞株を用いた研究では HPV 関連癌細胞株では HPV 非関連癌細胞株と比較し Raptor の遺伝子および蛋白ともに高発現を認めた。さらに mTOR 阻害剤であるテムシロリムス投与にて HPV 関連癌細胞株では非関連癌細胞株と比較し細胞周期における G1/S および G2/M 期の周期停止が起こり、有意に細胞増殖が抑えられ

た。一方 Rictor に関しては HPV 関連の有無で発現に有意な差は認められなかった。臨床検体を用いた検討では、HPV 関連中咽頭癌においては Raptor および Rictor がともに HPV 非関連中咽頭癌と比較し遺伝子発現は有意に高かった。さらに HPV 関連中咽頭癌では Raptor、Rictor の発現が高い群では予後が悪化していた。

以上の結果から HPV 関連中咽頭癌において Raptor および Rictor が重要な役割を果たしており、Raptor および Rictor が HPV 関連癌の治療の重要なターゲット分子となる可能性が示唆された。