

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

The mTOR Signaling Pathway Is Associated With the Prognosis of Malignant Pleural Mesothelioma After Multimodality Therapy

( mTOR シグナルパスウェイは集学的治療後の悪性胸膜中皮腫の予後と関係する )

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

臨床腫瘍薬剤制御学 (指導教授 長谷川誠紀 )

氏 名 黒田鮎美

【背景】悪性胸膜中皮腫は稀少な疾患であり、無治療では生存中央値が 4~12 か月の予後不良の疾患である。治療の第一選択はシスプラチン+ペメトレキセドであるが、生存中央値を 9-12 か月に延長するのみであった。我々は悪性胸膜中皮腫患者に対し集学的治療（術前化学療法、胸膜肺全摘術、術後化学療法、放射線治療）を行っており良好な予後を得ているが、さらなる改善を期待されている。そこで我々は手術検体を用いて予後因子を解析し、予後改善を期待できる標的分子を探索した。

【方法】悪性胸膜中皮腫に対し集学的治療を行った 46 症例の手術検体を用いて免疫染色を行い、phosphorylated(p-)AKT, extracellular signal-regulated kinase(ERK), mammalian target of rapamycin(mTOR), mitogen-activated protein kinase kinase(MAPK), eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1(4EBP1), and S6 ribosomal protein(S6RP)の発現率を評価した。

【結果】46 症例に対し集学的治療を行った。男：女=35(76.1%):11(23.9%)。平均年齢 59.8 歳 (37~71 歳)。組織型は上皮型が 93.5%と最も多かった。p-AKT, p-4EBP1, p-ERK では発現率と予後に相関は認めなかった(各々 $p=0.925$ ,  $p=0.650$ ,  $p=0.647$ )。p-mTOR 陽性のグループは陰性のグループに比較して予後良好の傾向があったのに対し( $p=0.085$ )、p-MEK では陰性のグループが陽性のグループより予後良好の傾向であった( $p=0.084$ )。さらに、p-S6RP 陽性のグループは陰性のグループに比し有意に予後が良好であった( $p=0.031$ )。単変量解析では組織型と病理病期、p-mTOR の発現率で予後に有意差を認め、多変量解析ではその中で組織型と病理病期で有意差を認めた。

【考察】悪性胸膜中皮腫患者の予後は p-mTOR の発現率に影響されており、それは悪性胸膜中皮腫の集学的治療に分子標的薬が有効である可能性を示唆する。