

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	黒田 鮎美
論文担当者	主 査 廣田 誠一
	副 査 木島 貴志
	副 査 大村谷 昌樹
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨 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る。申請者ら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）を行い、良好な予後を得ているが、さらなる改善が期待されている。そこで申請者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。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, p-extracellular signal-regulated kinase (p-ERK), p-mammalian target of rapamycin (p-mTOR), p-MEK, p-eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1 (p-4EBP1), p-S6 ribosomal protein (p-S6RP)の陽性率を評価した。症例は男：女＝35(76.1%):11 (23.9%) で、平均年齢 59.8 歳 (37～71 歳)、組織型は上皮型が 93.5%であった。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 $p=0.925$, $p=0.650$, $p=0.647$)が、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($p=0.085$)。一方で、p-MEK 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があった($p=0.084$)。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 の陽性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。本研究で悪性胸膜中皮腫患者の予後が p-mTOR の陽性率に影響されていることが示され、この結果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ことを示したものであり、今後の診療への応用が期待され、学位に値するものと判断された。	