

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	丸 晋太郎
審査担当者	主査	教授	櫻木 範明
	副査	教授	武富 紹信
	副査	准教授	濱田 淳一
	副査	准教授	篠原 信雄

## 学位論文題名

### Impact of mTORC2-HIF-2 $\alpha$ signaling pathway on the regulation of E-cadherin expression and cell motility in renal cell carcinoma

(腎癌細胞における E-cadherin 発現および細胞運動能に及ぼす mTORC2-HIF-2 $\alpha$  シグナルの重要性に関する研究)

申請者は、mTORC2 阻害が腎癌細胞の HIF-2 $\alpha$ 、E-cadherin の発現に及ぼす効果について検討した。mTORC1/C2 阻害剤 PP242 で処理すると、HIF-2 $\alpha$  の発現低下に伴い、用量時間依存的に E-cadherin の発現増強が起こり、その発現は細胞の接着面に確認された。また PP242 投与群では有意に細胞運動能の低下を認めた。一方 mTORC1 阻害剤 Rapamycin 投与ではこれらの効果を認めなかった。E-cadherin の発現増強は、細胞間接着能を亢進し、運動能を抑制する事から、mTORC2 は腎癌治療における新たな標的分子となりうると考えられた。

審査に際して、武富教授より 1) 臨床検体における E-cadherin 発現と VHL 発現の関係、2) HIF-1 $\alpha$  発現がある細胞での E-cadherin 発現への mTOR 阻害剤の効果について、濱田准教授より 1) HIF-2 $\alpha$  は E-cadherin 発現を直接制御しているか、それともこの経路に何らかの因子が関与しているか、2) 腎癌細胞 786-O での運動能亢進メカニズムについて、篠原准教授より他癌腫において、mTORC2 の制御による cadherin 発現についての先行研究について、櫻木教授より臨床における進行性腎細胞癌の治療について質問があった。これらの質問に対して、申請者は自身のこれまでの研究成績や文献的情報をもとに概ね妥当な回答をなした。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。