

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	乙 三重大学医学部（小児科学）	氏 名	齊 磊
審 査 委 員	主 査 登 勉 副 査 野阪 哲哉 副 査 島岡 要		
(学位論文審査結果の要旨)			
Heterogeneity of neuroblastoma cell lines in insulin-like growth factor1 receptor/Akt pathway-mediated cell proliferative responses			
<p>PI3K/Akt 経路は成長因子のリン酸化シグナルを細胞内に伝達し、細胞増殖や抗アポトーシスに関わっている。また神経芽腫細胞の Akt 活性は、臨床的な予後と相関する。齊磊らは Akt 活性化と神経芽腫の悪性度の関係に注目し、ストレス条件下での神経芽腫細胞の増殖様式と、Akt 活性化の検討を行った。ヒト由来の神経芽腫細胞株 31 種類を serum starvation の条件で培養したところ、細胞増殖様式の違いで以下の 3 グループに分けられた。グループ 1 では、増殖因子を含まない培養液でも細胞増殖可能であるが、抗 IGF-1 抗体や抗 IGF-2 抗体の添加により細胞増殖は抑制された。また、insulin、IGF-1、IGF-2 のいずれの添加でも細胞増殖は増強したが、Akt 阻害剤 MK2206 添加あるいは IGF-1 受容体阻害剤 picropodophyllin(PPP)添加により、細胞増殖の増強作用は阻害され、細胞死が誘導された。増殖因子による刺激がなくても Akt はリン酸化しており、insulin、IGF-1、IGF-2 の添加により、その増強は認められず、PPP により Akt リン酸化は抑制された。以上より、グループ 1 の細胞増殖は Akt 経路に依存しているが、外因性 insulin、IGF-1、IGF-2 の刺激ではなく、autocrine 機構による IGF 受容体/Akt 経路の自己活性化が示唆された。グループ 2 は、増殖因子の添加なしでは細胞増殖不可能であるが、insulin、IGF-1、IGF-2 を添加すると細胞増殖可能となり、MK2206 あるいは PPP により細胞死が誘導された。Akt のリン酸化は、insulin、IGF-1、IGF-2 の添加により増強され、PPP により抑制された。以上より、グループ 2 の細胞増殖は Akt 経路に依存し、外因性の増殖因子（insulin、IGF-1、IGF-2）により、Akt 経路が活性化される必要があった。グループ 3 は、牛胎児血清の添加なしでは増殖不可能であり、insulin、IGF-1、IGF-2 を添加しても増殖は誘導されなかった。また Akt のリン酸化は、insulin、IGF-1、IGF-2 の添加により増強されるが、PPP で抑制されず、グループ 3 の細</p>			

胞増殖は IGF 受容体/Akt 経路に非依存性であった。以上の結果より、神経芽腫細胞には、細胞増殖に IGF 受容体/PI3K/Akt 経路が重要な群（グループ 1，2）と、そうでない群（グループ 3）が存在することが明らかになった。

斉磊らの研究は、神経芽腫を Akt 阻害剤で治療した際に治療感受性が異なることを、神経芽腫の多様性に注目して詳細に検討した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Cancer Science      2013年9月    掲載予定

Lei Qi, Hidemi Toyoda, Vipin Shankar, Naoto Sakurai, Keishirou Amano, Kentaro Kihira, Tadashi Iwasa, Takao Deguchi, Hiroki Hori, Eiichi Azuma, Esteban C. Gabazza and Yoshihiro Komada