

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 BISHAL GYAWALI

論 文 題 目

Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors

(mTOR 阻害薬の長期投与に伴う筋肉量低下に関する検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷 雅文 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

指導教授

安藤 雄一 

## 論文審査の結果の要旨





別紙 1 - 2

分子標的薬の中には筋肉量を変化させるものがあることが報告されているが、mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬による筋肉量への影響は十分に解明されていない。mTOR 阻害薬による治療を6ヶ月以上受けた患者の治療前後のCT画像を用いて体組成分析を後方視的に行った。mTOR 阻害薬により骨格筋量と除脂肪体重は有意に減少したが、脂肪組織や体重には影響はなかった。治療前のサルコペニアの有無による治療成功期間の差はなく、また他の体組成のパラメーターと治療成功期間の間にも有意な関連は認めなかった。今回の検討はmTOR 阻害薬の長期使用による有意な筋肉量の減少を示した初めての検討である。がん患者においてサルコペニアは予後不良因子や治療効果予測因子と考えられており、今回の知見は臨床的に重要な意義がある可能性がある。本研究に対し以下の点を議論した。

1. 及び 3. グルコース、インスリン、インスリン様成長因子らは mTOR シグナル経路を活性化することが知られている。mTOR シグナル経路の過剰な活性化はインスリン抵抗性の原因となる。mTOR は糖尿病の発症や合併症の進行に関与していることが過去の研究から示されてきた。また mTOR は 老化や加齢に伴う疾患にも関与している。ラパマイシンは mTOR 阻害薬であり、その投与によりマウスなどの実験動物で寿命の延長効果を示した研究がある。よって、mTOR はがんの進行だけではなく、糖尿病といった内分泌異常や寿命の調節にも重要なシグナル経路だと考えられる。今回の我々の研究により mTOR 阻害薬はさらに筋肉量を低下させうることを示した。筋肉量が低下することががん患者における予後に影響するかどうかは今後の課題である。
2. 現在のところサルコペニアを予防あるいは治療する薬剤は承認されていない。アナモレリン（グレリン受容体アゴニスト）が、がんに伴う悪液質の治療薬として第Ⅱ相、第Ⅲ相試験で評価されてきた。第Ⅲ相試験である ROMANA 試験では非小細胞肺癌患者においてアナモレリン群の方がプラセボ群と比較して有意に筋肉量の低下を有意に予防できたが、筋力の改善や予後の延長は認めなかった。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	BISHAL GYAWALI
試験担当者	主査 葛谷雅文  小寺泰弘  有馬寛 			
	指導教授 安藤雄一 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 老化や寿命におけるmTORの役割について</li> <li>2. サルコペニアの予防や治療について</li> <li>3. mTORと糖代謝あるいは糖尿病との関連について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、がん薬物療法学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				