

## Activation of the Akt/mTOR pathway in myxofibrosarcomas

高橋, 祐介

<https://doi.org/10.15017/1456002>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名：高橋 祐介

論文題名：Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in myxofibrosarcomas

(粘液線維肉腫における Akt/mammalian target of rapamycin 経路の活性化について)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) 経路は細胞外シグナルである成長因子やサイトカイン刺激に反応し、細胞機能調節に重要な役割を果たしている。また Akt/mTOR 経路は一部の肉腫で活性化が報告されている。粘液線維肉腫は組織学的特徴として豊富な粘液間質を有し、多くの例で局所再発を認める。我々は多数例の粘液線維肉腫を用い、Akt/mTOR 経路の活性化状況や臨床病理学因子との関係について検討を行った。対象は粘液線維肉腫症例、原発 68 症例を含む 101 例のホルマリン固定パラフィン包埋検体で、Akt、mTOR、S6RP、eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein (4E-BP1)、そして MEK のリン酸化蛋白に関する免疫組織化学染色を行った。さらに、免疫組織化学染色の発現は 20 例の凍結標本を正常組織検体と組み合わせてウエスタンブロッティングにより確認した。また、原発 12 症例の凍結標本を用いて PIK3CA と AKT1 の遺伝子変異を解析した。その結果、免疫組織化学染色では Akt、mTOR、S6RP、4E-BP1、そして MEK1/2 蛋白のリン酸化はそれぞれ 64.7%、45.6%、42.6%、63.2%、64.7% に認めた。Akt/mTOR 経路における蛋白のリン酸化はそれぞれの蛋白で互いに相関しており、原発巣と比較できる再発巣でも蛋白のリン酸化を認めた。また、ウエスタンブロッティングでは腫瘍組織の方が正常組織よりも各リン酸化蛋白が高発現していた。さらに Akt/ mTOR 経路の活性化は組織学的悪性度と腫瘍の進展に相関していた。遺伝子変異の解析では PIK3CA や AKT1 のホットスポット周囲に遺伝子変異は認めなかった。以上の結果より原発巣、再発巣の粘液線維肉腫において Akt/mTOR 蛋白の活性化が、組織学的悪性度と腫瘍進展に関連していた。