

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)

論文審査の結果の要旨

粘液線維肉腫 myxofibrosarcoma は中高年の四肢の皮下に好発する線維芽細胞/筋線維芽細胞への分化を伴う軟部肉腫で、多くの例で局所再発を認め、組織学的特徴として豊富な粘液間質を有する。本研究では九州大学病院病理で集積した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的因子との関連について統計学的に検討を行った。対象は原発病変 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について、Akt、mTOR、S6RP、4E-BP1、そして MEK 蛋白のリン酸化特異抗体を用いて、免疫組織化学染色を行なった。その染色結果を 20 例の凍結標本を用いたウエスタンブロッティングで検証した。さらに原発 12 症例の凍結標本を用いて PIK3CA と AKT1 のホットスポット周囲で遺伝子変異の有無を検討した。その結果、免疫染色ではこれらのシグナル伝達分子の 40%-65%に陽性所見を認め、ウエスタンブロッティングでも腫瘍組織における各リン酸化蛋白の高発現を確認した。Akt/mTOR 経路の各蛋白のリン酸化はそれぞれの蛋白同士で相関しており、原発巣と比較できる再発巣でも蛋白の高いリン酸化を認めた。さらには 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 と AKT1 のホットスポット周囲に遺伝子変異を認めなかった。以上の結果より、粘液線維肉腫において Akt/mTOR 蛋白の活性化が生じており、それは組織学的悪性度と腫瘍進展に関連していた。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。