

## Activation of the Akt-mTOR and MAPK pathways in dedifferentiated liposarcomas

石井, 武彰

<https://hdl.handle.net/2324/1654716>

---

出版情報 : 九州大学, 2015, 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)



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：石井 武彰

論文名：Activation of the Akt-mTOR and MAPK pathways in dedifferentiated liposarcomas

（脱分化型脂肪肉腫における Akt-mTOR および MAPK pathways の検討）

区分：甲

### 論文内容の要旨

Akt/mTOR および MAPK pathway は細胞外からのシグナル伝達に大きな役割を果たしており、肉腫においてもその活性化が知られている。しかし、脱分化型脂肪肉腫におけるこれらの pathway を臨床病理学的に検討した報告は少ない。本研究では 99 例の脱分化型脂肪肉腫において臨床病理学的、免疫組織化学的解析を行った。また *in vitro* で、mTOR 阻害薬および MEK 阻害薬が脱分化型脂肪肉腫細胞株に与える影響を調べた。その結果、臨床病理学的解析では AJCC ステージが全生存期間の予後因子であった。腫瘍径、腫瘍の深さ、腫瘍発生部位が無事象生存期間の予後因子であった。また、63 例の初発脱分化型脂肪肉腫の脱分化成分における、リン酸化 Akt (pAkt), pmTOR, pS6RP, p4E-BP1, pMEK および pERK の発現は、それぞれ 57.4%, 52.4%, 71.4%, 57.1%, 84.1%, 50.8% であった。pmTOR の発現は高分化成分に比較して、脱分化成分で有意に高頻度に発現していた。単変量解析では pmTOR の発現は後腹膜・体腔内発生腫瘍で有意な予後不良因子であった。mTOR 阻害薬、MEK 阻害薬は用量依存性に脱分化型脂肪肉腫の増殖を阻害し、それぞれ pS6RP、pERK の発現を減少させた。さらに両阻害薬の併用で増殖抑制効果が増強された。結論として、Akt/mTOR および MAPK pathways は脱分化型脂肪肉腫で活性化しており、これらの pathway を阻害することで脱分化型脂肪肉腫細胞株の増殖を抑制した。以上のことより、これらの pathway が脱分化型脂肪肉腫において治療標的となりうることが示唆された。