

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）



(別紙様式2)

氏 名	石井 武彰				
論 文 名	Activation of the Akt-mTOR and MAPK pathways in dedifferentiated liposarcomas				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	古江 増隆	
	副 査	九州大学	教授	加藤 聖子	
	副 査	九州大学	教授	岩城 徹	

論 文 審 査 の 結 果 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両 pathway の臨床病理学的な検討報告は少ない。

本研究では、免疫組織化学的手法を用いて、99 例の脱分化型脂肪肉腫の臨床病理学的解析を行った。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、

- 1) 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。
- 2) 腫瘍径、腫瘍の深さ、腫瘍発生部位が無事生存期間の予後因子であった。
- 3) 63 例の初発脱分化型脂肪肉腫の脱分化エリアにおけるリン酸化 Akt (pAkt), pmTOR, pS6RP, p4E-BP1, pMEK および pERK の発現を調べたところ、pmTOR の発現は高分化エリアに比較して、脱分化エリアで有意に高発現していた。
- 4) 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。
- 5) mTOR 阻害薬、MEK 阻害薬は用量依存性に脱分化型脂肪肉腫細胞の増殖を阻害し、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 を阻害することは、本肉腫の治療標的となりうると考えた。