

乙 第 号

芳谷 和洋 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	芳谷 和洋
論文審査担当者	委員長		教授	小西 登
	副委員長		教授	國安 弘基
	委員		准教授	赤羽 学
	委員		講師	朴木 寛弥
	委員		教授	田中 康仁
	(指導教員)			

主論文

Low concentrations of alendronate increase the local invasive potential of osteoblastic sarcoma cell lines via connexin 43 activation

低濃度アレンドロネートはコネクシン43活性を介して造骨系肉腫細胞株の局所浸潤能を増加させる

Kazuhiro Yoshitani, Akira Kido, Kanya Honoki, Manabu Akahane,

Hiromasa Fujii, Yasuhito Tanaka

Pathology-Research and Practice

第207巻、第7号、417-422頁

2011年6月 発行

論文審査の要旨

ビスフォスフォネート製剤（以下、ビス製剤）は破骨細胞に取り込まれ骨吸収を抑制する作用から、骨粗鬆症やがんの骨転移に対する治療薬として広く用いられている。本研究はビス製剤の腫瘍細胞に対する効果を濃度別に評価、検討した研究である。

ビス製剤（アレンドロネート）を骨肉腫細胞（MG63, HOS）、線維肉腫細胞（HT1080）、前立腺癌細胞（PC3）を用いて検討したところ、すべての細胞株に対して高濃度 ($>10\ \mu\text{M}$) で細胞毒性を呈したが、造骨性腫瘍である骨肉腫細胞株では低濃度域 (10nM - $1\ \mu\text{M}$) で有意な細胞増殖を示し、運動能と骨吸収能は有意に増強した。骨基質分解酵素カテプシン K の活性は変化しなかったが、骨形成細胞のアポトーシスに関与するコネキシン 43 の発現が増加していることから、この細胞増殖促進効果はコネキシン 43 阻害剤オレアミドの付加にて有意に抑制された。以上のことから、造骨性腫瘍においてビス製剤は高濃度域における細胞障害を示す経路とは別に、コネキシン 43 発現を介して細胞増殖、運動能、骨吸収能を高める経路の存在が示された。この結果は、骨形成能の高い腫瘍に本製剤を治療として用いる場合、非常に有用な知見であり、今後の生物学的特性の探究が重要な課題であることを示している。

参 考 論 文

1. Allogenic and autologous stem cell transplantation in advanced small round cell sarcomas
Kido A, Amano I, Honoki K, Tanaka H, Morii T, Fujii H, Yoshitani K, Tanaka Y.
J. Orthop. Sci. 15 (5): 690-695, 2010
2. Sphere-forming stem-like cell populations with drug resistance in human sarcoma cell lines
Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y.
Int. J. Onchol. 34 (5): 1381-1386, 2009
3. Pelvic metastasis of breast synovial sarcoma
Yoshitani K, Kido A, Honoki K, Fjii H, Takakura Y
J. Orthop. Sci. 14 (2): 219-223, 2009
4. 大腿骨内側顆と大腿骨膝蓋関節面に時期を異にして発生した離断性骨軟骨炎の1例
芳谷和洋、三浦修一、倉 一彦、藤澤義之、角谷慶明
整形外科 60: 437-440, 2009
5. Growth inhibition and induction of apoptosis by 2-methoxyestradiol in rat osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma cell lines
Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi Ti, Kido A, Yoshitani K, Takakura Y
In vivo 22 (1): 21-25, 2008
6. Reduced expression of INK4a/ARF genes in stem-like sphere cells from rat sarcomas
Fujii H, Honoki K, Tsujiuchi T, Kido A, Yoshitani K, Mori T, Takakura Y
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26; 362 (3): 773-778, 2007

7. Growth inhibition and induction of apoptosis by flavopiridol in rat lung adenocarcinoma, osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma cell lines
Honoki K, Yoshitani K, Tsujiuchi T, Mori T, Tsutsumi M, Morishita T, Takakura Y, Mii Y
Onchol. Rep. 11 (5): 1025-1030, 2004

8. Expression of the p16INK4a gene and methylation pattern of CpG sites in the promoter region in rat tumor cell lines
Honoki K, Tsujiuchi T, Mori T, Yoshitani K, Tsutsumi T, Takakura Y, Mii Y
Mol. Carcinog. 39 (1): 10-14, 2004

9. Growth inhibition of rat osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma cells by tyrosine kinase inhibitor STI571
Yoshitani K, Honoki K, Morishita T, Kido A, Miyauchi Y, Mii Y, Takakura Y
In vivo 17 (3): 255-258, 2003

10. シングルゴルフプレイヤーに生じた長腓骨筋腱断裂の1例
芳谷和洋、門野邦彦、谷口 晃、前川尚宜、米田岳史、田中康仁、高倉義典、生駒一憲
関西臨床スポーツ誌・科学研究誌 10:55-57, 2001

11. 長期の重量物運搬車により発症した鎖骨遠位端骨融解症の一例
芳谷和洋、富田恭治、河村健二、玉井 進
整形外科 51 (9): 1170-1172, 2000

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに骨腫瘍学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 5 月 8 日

学位審査委員長

病態機能病理学

教授 小西 登

学位審査副委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

健康政策医学

准教授 赤羽 学

学位審査委員

運動器再建医学

講師 朴木 寛弥

学位審査委員 (指導教員)

運動器再建医学

教授 田中 康仁