

甲 第 号

塚本 真治 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	甲第	号	氏名	塚本 真治
論文審査担当者	委員長		教授	國安 弘基
	委員		教授	小西 登
	委員		教授	田中 康仁
	(指導教員)			

主論文

Ubiquilin 2 enhances osteosarcoma progression through resistance to hypoxic stress.

ユビキリン2は低酸素ストレスに耐性を示すことで骨肉腫の増殖を促進させる

Shinji Tsukamoto, Keiji Shimada, Kanya Honoki, Akira Kido, Manabu Akahane, Yasuhito Tanaka, Noboru Konishi.

Oncology Reports

33 卷 4 号 1799-1806 頁

2015 年 4 月発行

論文審査の要旨

がん組織内では、低酸素ストレスが広く影響を与えているとされ、それに対して HIF-1 α の抗ストレス作用がこれまで重視されてきた。一方、ユビキリン 2 は、ユビキチン化されたタンパクをプロテアソームに運搬し不要なタンパクの蓄積を防ぐ作用を有し、その障害は神経変性疾患の原因として明らかとなっている。本論文では、ユビキリン 2 の骨肉腫における働きを解明し新規低酸素耐性因子として証明している。

34 例のヒト骨肉腫術前生検標本を用い免疫染色すると、ユビキリン 2 高発現群はステージが進行しており、転移と相関し、予後は不良であった。ヒト骨肉腫細胞株 MG63 を用いてユビキリン 2 を低酸素培養条件下にノックダウンすると、HIF-1 α とは関係なく JNK・p38 の活性化を介してアポトーシスが誘導された。さらにラット骨肉腫細胞株を用いた同種皮下腫瘍モデルでは、ユビキリン 2 ノックダウンにより腫瘍細胞にアポトーシスが誘導され腫瘍増殖は抑制された。

以上の結果から、ユビキリン 2 は HIF-1 α とは独立した低酸素ストレス耐性因子であり、低酸素環境を有する癌において広く役割を有する可能性が示唆された。また、骨肉腫における悪性度マーカーとして期待され、さらには、低酸素環境特異性を有することからがん特異的な治療標的としても有望であり、今後の阻害剤の開発にも結びつく重要な研究と見なされる。

参 考 論 文

1. Type 1 neurofibromatosis with a giant intrathoracic lesion: a case report with 25 years of follow-up.

Tsukamoto S, Kido A, Honoki K, Akahane M, Mii Y, Tanaka Y.

Pathol Res Pract. 2010;206(6):408-410.

2. Total talar replacement following collapse of the talar body as a complication of total ankle arthroplasty: a case report.

Tsukamoto S, Tanaka Y, Maegawa N, Shinohara Y, Taniguchi A, Kumai T, Takakura Y.

J Bone Joint Surg Am. 2010;92(11):2115-2120.

3. Mesenchymal stem cells promote tumor engraftment and metastatic colonization in rat osteosarcoma model.

Tsukamoto S, Honoki K, Fujii H, Tohma Y, Kido A, Mori T, Tsujiuchi T, Tanaka Y.

Int J Oncol. 2012;40(1):163-169.

4. Comparison of gene expression profiling in sarcomas and mesenchymal stem cells identifies tumorigenic pathways in chemically induced rat sarcoma model.

Honoki K, Fujii H, Tohma Y, Tsujiuchi T, Kido A, Tsukamoto S, Mori T, Tanaka Y.

ISRN Oncol. 2012;2012:909453.

5. Effect of mesenchymal stem cells on hypoxia - induced desensitization of

β 2-adrenergic receptors in rat osteosarcoma cells.

Kido A, Yoshitani K, Shimizu T, Akahane M, Fujii H, Tsukamoto S, Kondo Y, Honoki K, Imano M, Tanaka Y.
Oncol Letter. 2012;4:745-750.

6. Periosteal spindle cell hemangioma of the fibula: a case report.

Tsukamoto S, Honoki K, Shimada K, Fujii H, Kido A, Takano M, Enomoto Y, Kasai T, Konishi N, Tanaka Y.
Skeletal Radiol. 2013;42(8):1165-1168.

7. Severe toxicity of chemotherapy against advanced soft tissue sarcoma in Werner's syndrome: Ifosfamide-induced encephalopathy with central diabetes insipidus.

Tsukamoto S, Kurematsu Y, Honoki K, Kido A, Somekawa S, Kaya D, Sadamitsu T, Fukui H, Tanaka Y.
J Orthop Sci. 2015, in press.

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

平成 27 年 5 月 12 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員

病態機能病理学

教 授 小西 登

学位審査委員（指導教員）

運動器再建医学

教 授 田中 康仁