

甲 第 号

岸 真五 学位請求論文

審 查 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	浅田 秀夫
論文審査担当者	委員	教授	和中 明生
	委員(指導教員)	教授	田中 康仁

### 主論文

Oxidized high mobility group B-1 enhances metastability of colorectal cancer via modification of mesenchymal stem/stromal cells.

酸化型 HMGB-1 は間葉系幹細胞/間葉系細胞を介して大腸癌の転移性を促進する

Shingo Kishi, Rina Fujiwara-Tani, Kanya Honoki, Rika Sasaki, Shiori Mori, Hitoshi Ohmori, Takamitsu Sasaki, Yoshihiro Miyagawa, Isao Kawahara, Akira Kido, Yasuhito Tanaka, Hiroki Kuniyasu

Cancer Science 2022 Aug;113(8):2904-2915.

## 論文審査の要旨

High mobility group box-1 (HMGB1) は間葉系幹細胞/間葉系細胞 (MSC) の走化性因子として知られているが、その翻訳後修飾が機能に及ぼす影響は明らかでない。本研究では、HMGB1 の酸化状態の違いが MSC の癌に対する機能に及ぼす影響を検討した。酸化型 HMGB1 は還元型に比較し、MSC に対しては腫瘍内に移行する MSC 数の増加、分化抑制と幹細胞性維持と幹細胞数の増加をもたらした。また、酸化型 HMGB1 で処理した MSC と大腸癌細胞の共培養は、癌細胞の増殖と幹細胞性の促進、造腫瘍能亢進、薬剤耐性と転移能促進をもたらした。このように、酸化型 HMGB1 は、MSC をリプログラムし、がんの悪性化を促進することが示唆された。

公聴会では、HMGB1 の酸化/還元状態の制御、MSC が癌細胞の増殖や転移を促進する分子メカニズム、HMGB1 を標的とする癌治療戦略、創傷への HMGB1 の臨床応用における安全性に関するの質問があったが、何れの質問に対しても的確に回答していた。

本研究は、HMGB1 が翻訳後修飾により MSC に対して異なる生物活性を示し、酸化型 HMGB1 が MSC の癌悪性化能を亢進させることを明らかにした。酸化型 HMGB1 が、がん治療における新たな治療標的として期待されることを示しており、がん治療の発展において重要な研究と見なされる。

## 参 考 論 文

1. 5-Aminolevulinic acid overcomes hypoxia-induced radiation resistance by enhancing mitochondrial reactive oxygen species production in prostate cancer cells.

Takuya Owari, Nobumichi Tanaka, Yasushi Nakai, Makito Miyake, Satoshi Anai, Shingo Kishi, Shiori Mori, Rina Fujiwara-Tani, Yudai Hojo, Takuya Mori, Masaomi Kuwada, Tomomi Fujii, Masatoshi Hasegawa, Kiyohide Fujimoto, Hiroki Kuniyasu. *British Journal of Cancer* 2022 Jul;127(2):350-363.

2. Sunitinib and Pterostilbene Combination Treatment Exerts Antitumor Effects in Gastric Cancer via Suppression of PDZD8.

Yudai Hojo, Shingo Kishi, Shiori Mori, Rina Fujiwara-Tani, Takamitsu Sasaki, Kiyomu Fujii, Yukiko Nishiguchi, Chie Nakashima, Yi Luo, Hisashi Shinohara, Hiroki Kuniyasu. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Apr 4;23(7):4002.

3. Endosialin/CD248 may be a potential therapeutic target to prevent the invasion and metastasis in osteosarcoma.

Yumiko Kondo, Kanya Honoki, Shingo Kishi, Shiori Mori, Rina Fujiwara-Tani, Shinji Tsukamoto, Hiromasa Fujii, Hiroki Kuniyasu, Yasuhito Tanaka. *Oncology Letters* 2022 Feb;23(2):42.

4. Role of Glycated High Mobility Group Box-1 in Gastric Cancer.

Shingo Kishi, Yukiko Nishiguchi, Kanya Honoki, Shiori Mori, Rina Fujiwara-

Tani, Takamitsu Sasaki, Kiyomu Fujii, Isao Kawahara, Kei Goto, Chie Nakashima, Akira Kido, Yasuhito Tanaka, Yi Luo , Hiroki Kuniyasu. International Journal of Molecular Sciences. 2021 May 13;22(10):5185

5. Anti-Stem Cell Property of Pterostilbene in Gastrointestinal Cancer Cells.

Shiori Mori, Shingo Kishi, Kanya Honoki, Rina Fujiwara-Tani, Takuma Moriguchi, Takamitsu Sasaki, Kiyomu Fujii, Shinji Tsukamoto, Hiromasa Fujii, Akira Kido, Yasuhito Tanaka, Yi Luo, Hiroki Kuniyasu. International Journal of Molecular Sciences 2020 Dec 8;21(24):9347

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに運動器再建医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和5年3月7日

学位審査委員長

皮膚病態医学

教授 浅田 秀夫

学位審査委員

機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員(指導教員)

運動器再生医学

教授 田中 康仁