

Title	Pre-B-Cell Leukemia Transcription Factor 1 Regulates Expression of Valosin-Containing Protein, a Gene Involved in Cancer Growth
Author(s)	裘, 莹
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54246
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	葵 瑩
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 23451 号
学位授与年月日	平成22年1月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Pre-B-Cell Leukemia Transcription Factor 1 Regulates Expression of Valosin-Containing Protein, a Gene Involved in Cancer Growth (Pre-B-Cell Leukemia Transcription Factor 1によるValosin-Containing Proteinの発現調節機構)
論文審査委員	(主査) 教授 青笹 克之 (副査) 教授 川瀬 一郎 教授 野口眞三郎

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

私の研究室では、マウス高転移骨肉腫細胞株でValosin-containing protein (VCP) が高発現することを見出した。VCPは、多様な細胞の生理活性を持つATPaseの一種で、細胞膜、ゴルジ体の再構成などと関連する。その中でも、VCPはユビキチン化された蛋白質の分解に関わることにより、細胞の増殖や不死化などに関与すること、特に転写因子NF κ BのinhibitorであるI κ B α の分解に関与することが知られている。ユビキチン化されたI κ B α が分解されることにより、NF κ Bは核移行し、抗apoptosis、細胞増殖に関する遺伝子の活性化が引き起こされる。様々なヒト腫瘍においてVCPの発現レベルは腫瘍の遠隔転移や予後と関連することを我々は報告した。VCPのmRNA量と蛋白量は相関する。このことは、VCPの発現を転写レベルで制御する因子が腫瘍の予後を規定する上で重要な役割を果たすことを意味する。そこで、本研究ではVCP遺伝子の転写制御機構を解明し、VCP遺伝子の転写を正に制御する因子が腫瘍に果たす役割を検討する。

論文審査の結果の要旨

QiuYingさんはマウス骨肉腫細胞において Valosin containing protein(VCP)が転移能獲得に関与することを示し、VCP発現が種々のヒト腫瘍において転移と予後を予測するうえで重要な因子であることを示した。さらにVCP遺伝子の転写制御因子についての検討を行い、乳癌細胞株でPBX1(Pre B cell leukemia transcription factor 1)がVCP遺伝子の転写調節に重要である事を明らかにした。PBX1はhomeodomainを持つ転写因子でファミリーを形成しており、PBX1と類似の転写因子としてPBX2が知られている。非小細胞性肺癌細胞株においてPBX1、PBX2の発現をノックダウンして、PBX1、PBX2とVCPの発現の相関を調べた。その結果、PBX2の発現を低下させるとVCPの発現が有意に減少したのに対し、PBX1の発現を低下させてもVCPの発現に変化はなかった。そこで臨床検体を用いてPBX2及びVCPの発現の臨床病理学の意義を検討したところ、PBX2の発現量がVCPの発現量と正の相関を示すこと、PBX2の発現の高い症例ほど高率な腫瘍再発及び予後不良を示すことがわかった。続いて、胃癌と食道癌の細胞株を用い、PBX2をknock-downすると、細胞のapoptosis率が増加した。PBX2 knocked downした細胞株をmouse皮下に移植したところ、腫瘍形成能が低下した。そこで臨床検体を用いてPBX2の発現は予後と関係することを示した。以上の結果より、PBX2高発現が非小細胞性肺癌、胃癌、食道癌の予後因子となることが分かった。これらの研究から見ると、QiuYingさんは医学博士の学位授与に値すると考えられます。

【152】

氏名	青野博之
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第23452号
学位授与年月日	平成22年1月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Surgical Outcome of Drop Foot Caused by Degenerative Lumbar Diseases (腰椎変性疾患による下垂足の手術成績)
論文審査委員	(主査) 教授 吉川 秀樹 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 菅本 一臣

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

足関節背屈筋の麻痺である下垂足は腰椎疾患以外にも様々な疾患によって引き起こされる。「鶏歩」と表現されるように下垂足の患者は普通の靴やサンダル、スリッパで歩行するのが困難で、日本のように室内で靴を脱ぐ習慣のある地域ではそれはさらに大きな障害となり得る。

腰椎や膝の術後や腰椎麻酔後の医原性の下垂足や脳腫瘍や骨盤の寄生虫などのまれな疾患による下垂足に関する報告は散見されるものの、我々が診療で遭遇することが多い腰椎変性疾患による下垂足に関する報告はほとんどない。

そこで腰椎変性疾患による下垂足の手術成績および術後神経症状回復に影響を及ぼす因子に関して調査した。

〔 方法ならびに成績 〕

1993年6月から2001年9月に腰椎変性疾患に対して手術を施行した患者のうち術前下垂足を呈していた46例を対象にした。男性27例、女性19例で手術時平均年齢は56.6歳であった。徒手筋力テスト(MMT)で前脛骨筋(以下TA)筋力が3未満のものを下垂足と定義した。

筋力の回復経過は術後4-6週、3ヶ月、半年、1年、1年半、2年、以後1年毎に計測し、手術成績は術後TA筋力が4または5に改善した症例を優、3まで改善した症例を良、改善はしたものの3未満の症例を可、改善がみられなかった症例を不可とした。また術後成績に影響を与える因子として診断(椎間板ヘルニアvs脊柱管狭窄)、罹患椎間数(単椎間vs多椎間)、障害部位(神経根vs馬尾)、手術時年齢、性別、術前筋力(0-1vs2-3)、下肢痛の有無、術前罹病期間について調査した。

術後成績は46例中、優が19例(41%)良が9例(20%)可が5例(11%)不可が13例(28%)で全体の61%の症例で下垂足は消失した。TA筋力が完全回復した症例は14例(30%)でそのうち4例が術前筋力が0-1であった。

術前筋力が2-3の群と術前罹病期間が短い群は統計学的有意に術後筋力の回復が優れていた。一方診断、罹患椎間数、障害部位、手術時年齢、性別、下肢痛の有