

氏 名 米田泰史
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博甲第4876号
学位授与の日付 平成25年12月31日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Truncated SSX Protein Suppresses Synovial Sarcoma Cell Proliferation by Inhibiting the Localization of SS18-SSX Fusion Protein
(truncated SSXは転座型融合蛋白SS18-SSXの局在を阻害することで滑膜肉腫細胞の増殖を抑制する)

論文審査委員 教授 豊岡伸一 教授 柳井広之 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

滑膜肉腫は若年者の四肢に好発する高悪性度軟部肉腫であり、しばしば遠隔転移をきたして死に至る予後不良な疾患である。滑膜肉腫には特異的な染色体転座 t(X;18) (p11.2;q11.2) が認められ、その結果生じる転座型融合蛋白 SS18-SSX が疾患発症に関与しているとされるが、そのメカニズムは未だ不明である。本研究では SS18-SSX の局在に着目した。まず SS18、SSX、SS18-SSX の cDNA、及び SS18-SSX の SS18 部分から構成される cDNA (tSS18) と SSX 部分から構成される cDNA (tSSX) を蛍光蛋白融合型で発現するプラスミドを構築した。これらを滑膜肉腫細胞に導入し、発現した蛋白の局在を蛍光顕微鏡で観察した。SS18-SSX の単独発現は核内に局在し、特徴的な speckle を呈した。しかし、SS18-SSX に tSSX を共発現させると、SS18-SSX の局在がびまん性へと変化し、tSSX 単独の場合の局在パターンと一致した。SS18-SSX に tSS18 を共発現させても、SS18-SSX の局在変化は認められなかった。さらに滑膜肉腫細胞に tSSX を強制発現させると、腫瘍増殖とコロニー形成が抑制された。SS18-SSX の特徴的な speckle は SSX 部分を介して、腫瘍増殖に関与している可能性が示唆され、発症メカニズムの解明、及び滑膜肉腫に対する分子標的治療への応用が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は SS18-SSX 融合タンパク質の核内での局在、tSSX 導入による SS18-SSX タンパク質の核内局在の変化、tSSX 導入による滑膜肉腫細胞株の増殖抑制効果を明らかにしたものである。上記について重要な知見を得たものとして価値のある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。

審査概要：

SS18-SSX タンパク質の核内における局在の生物学的意義について更なる検討の必要性が指摘された。今回の知見に基づいた SS18-SSX タンパク質を標的とする治療戦略の開発の必要性が議論された