九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Nuclear β-catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone

木村, 敦

https://hdl.handle.net/2324/6787445

出版情報：九州大学, 2022, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

（別紙様式２）

氏　　名	木村　敦
論　文　名	Nuclear β-catenin translocation plays a key role in osteoblast differentiation of giant cell tumor of bone
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司 副　査　　九州大学　　教授　　江藤　正俊 副　査　　九州大学　　教授　　吉住　朋晴

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

デノスマブは骨巨細胞腫（GCTB）に対する画期的な薬剤であるが、GCTBの腫瘍性骨化に関する臨床的バイオマーカーの存在はこれまで明らかにされていない。本研究では、Wnt/β-カテニンシグナルとGCTBの骨化との関連を調べた上で、内因性のβ-カテニン核内発現がデノスマブによるGCTBの骨形成を予測できるかどうかを評価した。患者由来かつ純粋な初代培養である、腫瘍性のGCTB間質細胞は骨芽細胞様の性質を示した。特定の骨芽細胞マーカーの発現及びβカテニンの核内転位は、分化誘導により有意に上昇し、他方Wntシグナル阻害剤であるGGTI-286や選択的Rac1-LEF阻害剤であるNSC23766での処理にて抑制されることが確認された。さらに、86検体の臨床サンプルを用いてGCTBの内因性骨化及びβ-カテニンの核内転位について検討した結果、腫瘍内骨化が核内転位と有意に関連していることが明らかになった。腫瘍CT画像の三次元定量解析（n = 13）にて、ナイーブGCTBサンプルのβ-カテニン核内転位が、デノスマブによる腫瘍性骨化と有意に関連していることも判明した。これらの結果は、β-カテニンの核内転位とGCTBの骨芽細胞分化との密接な関係を示唆するものである。ナイーブGCTBサンプルの核内β-カテニン発現を調べることが、デノスマブ治療後の腫瘍性骨化を予測するための有望なバイオマーカーとなる可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。