

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1983 号

IRE1 α -XBP1 inhibitors exerted anti-tumor activities in Ewing's sarcoma

(ユーイング肉腫における IRE1 α -XBP1 阻害剤の抗腫瘍効果)

田邊 雄 (たなべ ゆう)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

ユーイング肉腫は小児に発生する 2 番目に多い骨腫瘍であり、またその悪性度は高く予後は悪い。そのため新規治療法の開発が望まれている。ユーイング肉腫の約 90%は t(11;22)(q24;q12)の転座を伴い、EWS/FLI1 融合遺伝子の形成を引き起こすことはよく知られているが、それによって制御されるタンパク質は十分に解明されていない。それを本研究では SiRNA、i-TRAQ、ネットワーク解析等の様々な技術を用いてタンパク質リストの作成に成功している。更に、そのタンパク質リストを用いて小胞体ストレス応答タンパク質である XBP1 タンパク質がユーイング肉腫の悪性度と関係していることを示した。昨今、小胞体ストレス応答と癌の悪性度との関係性は注目されており多発性骨髄腫、すい臓がん、前立腺癌等様々な癌腫においてその関係性が報告されており、新規治療法の糸口としての期待度は高い。当研究においてはユーイング肉腫において初めて、小胞体ストレス応答と悪性度との関係性を示唆しており、尚且つ IRE1 α -XBP1 阻害剤(Toyocamycin を含む)が強い細胞増殖抑制効果(IC₅₀<0.05 μ M)を持ちアポトーシス活性を引き起こすことを *in vitro*, *vivo* において確認することに初めて成功している。以上より、ユーイング肉腫における EWS/Flil 融合遺伝子制御タンパク質リストの作成にとどまらず、小胞体ストレス応答と悪性度の関係性を明らかにし IRE1 α -XBP1 阻害剤が新たな治療法になりうることを示した貴重かつ斬新な内容であると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。