Analysis of telomerase activity and telomere length in bone and soft tissue tumors

著者	Terasaki Tadashi
著者別名	寺崎, 禎
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	65-65
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14741

学位授与番号	乙第 1607 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 20 日
氏 名	寺崎 禎
学位論文題目	Analysis of telomerase activity and telomere length in bone and soft tissue tumors (骨軟部腫瘍におけるテロメラーゼ活性およびテロメア長の解析)
論文審査委員	主 査 教 授 中沼 安二 副 査 教 授 村上 清史 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

テロメアは染色体末端に位置する繰り返し配列で、染色体の安定化に寄与している。細胞分裂の度にテロメアは短縮し、過度の短縮は細胞の老化や細胞死に関連する。テロメアを延長する酵素であるテロメラーゼは細胞の不死化や癌化に関与していると考えられ、80～90%の上皮系悪性腫瘍（癌）で活性化が認められている。しかしながら間葉系腫瘍での報告は少ない。本研究では 99 例の骨軟部腫瘍の臨床検体でテロメラーゼ活性およびテロメア長を測定しその臨床的意義を検討し、さらに骨肉腫細胞株におけるテロメラーゼ制御についても検討した。得られた結果は、以下の如く要約される。

1. 83 例の肉腫の内、テロメラーゼ活性を 26 例(31.3%)に認めた。内訳は骨性の肉腫が 42 例中 15 例(31.3%)、軟部肉腫が 41 例中 11 例(35.7%)であり、上皮系悪性腫瘍（癌）と比べ著しく低かった。良性骨腫瘍、正常骨組織検体では活性は認められなかった。
2. 肉腫の組織型、Stage および再発や転移能とテロメラーゼ活性の陽性率の間には有意差は認められなかった。テロメラーゼ活性陽性の腫瘍群は陰性群に比べ有意に予後が悪かった。
3. テロメア長の測定ではテロメラーゼ活性陽性群においてテロメア長が短い傾向があった。
4. 骨肉腫細胞株である HOS、OST はテロメラーゼ活性ならびにテロメラーゼの酵素活性を担う蛋白である hTERT mRNA の発現を認めたが、同じく骨肉腫細胞株である Saos2 では両方とも発現しておらず、またルシフェラーゼアッセイにおいても hTERT プロモーター活性が抑制されていた。このことから、Saos2 におけるテロメラーゼ活性の欠如は hTERT 遺伝子の転写制御によるものと考えられた。
5. 骨肉腫細胞株である Saos2 では脱メチル化酵素(5-AZC)やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(TSA)のいずれを作用させても hTERT mRNA の発現は誘導されず、上皮系悪性腫瘍と全く異なったテロメラーゼ制御機構が存在することが強く示唆された。

以上、本研究は多数の骨軟部腫瘍症例と骨肉腫細胞株を用い、腫瘍細胞のテロメラーゼ活性およびテロメア長が予後予測因子として有用であることを明らかにした労作であり、学位に値する研究と評価された。