

氏名	藤田 宗輝
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第 183 号
学位授与の日付	2014 年 3 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Heat Shock Protein27 Expression and Cell Differentiation in Ameloblastomas (エナメル上皮腫における Heat Shock Protein27 の発現と細胞分化)
指導教員	(主) 教授 川上 敏行 (副) 教授 長谷川 博雅 (副) 教授 岡藤 範正 (副) 准教授 中野 敬介
論文審査委員	主査 教授 牧 茂 副査 教授 中村 浩彰 副査 講師 中山 洋子

学位論文の内容の要旨

エナメル上皮腫は歯源性上皮に起因する最も一般的な腫瘍で、口腔外科領域では極めて重要である。病理組織学的にその組織像はバリエーションに富み、同一症例の組織内においても種々の細胞分化がみられ、極めて多彩である。したがって、その腫瘍細胞の分化に関する知見の集約は治療の上からも重要な研究課題であると思われる。HSPs は平衡状態の細胞内に広く分布するタンパクであり、細胞の分化、増殖、生存、機能維持など様々な細胞の営みに必須であることが判明してきている。しかし、エナメル上皮腫における HSPs に関する研究はほとんどされていない。そこで今回、これらについて免疫組織化学（IHC）的に検討した。

愛知学院大学歯学部口腔病理学講座より提供されたエナメル上皮腫、計 40 症例における HSP27 と pHSP27 の検討を行い、エナメル上皮腫の細胞の組織型、部位による発現差などについて明らかにするとともに、サイトケラチン（CK）も同時に行い、腫瘍胞巣を構成する細胞の細胞分化の様相とともに検討した。

HSP27 は、濾胞型では胞巣中央部が強い陽性反応を示し、とくに扁平上皮化生を起こしている部位や、実質嚢胞辺縁の細胞に強く表れていた。しかし、腫瘍実質を形成する細胞のうち、胞巣を形成している最外層の立方形や高円柱形の細胞にはほとんど陰性であった。一方、叢状型では発現状態に強弱が認められる部位もあったが、ほぼ全ての細胞が陽性を示していた。pHSP27 は、HSP27 とほぼ同様の傾向であった。すなわち、濾胞型では胞巣中央部が強い陽性反応を示していた。とくに扁平上皮化生を起こしている部位に強く、変性・融解により実質嚢胞を形成している部位では、実質嚢胞辺縁の細胞が陽性のことが多かった。また、胞巣の最外層の立方形や高円柱形の細胞はほとんど陰性反応であった。叢状型では細長く伸びる胞巣全体の細胞が強く染色されていた。HSP27 と pHSP27 との比較では、ほぼ同部位が染色されていたが、一般に pHSP27 の方がより強い陽性反応を示した。なお、腫瘍間質は血管内皮細胞や間質線維芽細胞に極めてわずかに陽性を示す細胞があるものの、組織型による差異はなかった。

CK について、CK8 は主に叢状型腫瘍胞巣を形成する立方形の細胞に発現しており、濾胞型にはほとんど発現していなかった。CK13 は濾胞型の中央部の有棘細胞様の形態をした細胞に限局的に発現していた。しかし、叢状型ではほとんど発現していなかった。CK14 と CK19 はどちらも濾胞型、叢状型いずれの腫瘍胞巣にも広範に発現していた。CK14 は、扁平な形態をした細胞が何層にもなっている部位で強く染色されていた。CK19 は腫瘍細胞全体が強く染色されていたが、実質内部の扁平上皮化生を起こしている部位や星形細胞は特に強い染色像が観察された。

pHSP27 と CK8 による蛍光免疫二重染色では、濾胞型では胞巣中央部の扁平上皮化生した細胞が pHSP27 に強く陽性反応を示したが、CK8 にはほとんど反応を示さなかった。しかし、叢状型では立方形の腫瘍実質細胞が pHSP27 と CK8 どちらも同様の陽性反応を示し、マージにより一致した。一方、pHSP27 と CK13 では、濾胞型ではどちらも胞巣中央部の細胞が強く陽性反応を示し、完全にマージしたが、叢状型では pHSP27 は立方形細胞が陽性反応を示したのに対し、CK13 ではほとんど発現していなかった。

以上、HSP27、pHSP27 がこれらの細胞の扁平上皮化生への分化に関与しているのではないかと考えられた。IHC で得られた結果、すなわち、濾胞型胞巣の内部では、CK13 が強く陽性を呈し、扁平上皮様性格を帯びていること、そしてその部に一致して HSP27 が強い陽性を示したことは、この細胞分化に強く関与していることを示唆している。また、濾胞型では陽性反応率の高くない立方形細胞が叢状型の実質を形成するそれでは高くなっていることから、HSP27、pHSP27 が組織型の決定にも関与しているのではないかと考える。

学位論文審査の結果の要旨

学位申請論文は、熱ショック蛋白 27(以下 HSP27)がエナメル上皮腫においてどんな役割を果たしているのかを明らかにするという目的で、エナメル上皮腫 40 例(平均年齢 27.6 歳、男性 24 例・女性 16 例、上顎 4 例・下顎 36 例)を対象として、HSP27 とその活性型であるリン酸化熱ショック蛋白 27(以下 pHSP27)、上皮細胞の分化マーカーであるサイトケラチン(CK) の CK8、13、14、19 について免疫組織化学的に検討した。結果は、HSP27 と pHSP27 は濾胞型の胞巣中央部が強い陽性反応を示し、特に扁平上皮化生を起こしている部位に強く、また重層扁平上皮の特徴を示す CK13 も濾胞型の胞巣中央部で強く陽性を呈していた。叢状型では HSP27 と pHSP27 とは立方形細胞が陽性反応を示したのに対し、CK13 ではほとんど発現していなかった。この結果から考察し、HSP27、pHSP27 がこれらの細胞の扁平上皮(化生を含めて)への分化に関与している可能性と濾胞型や叢状型というエナメル上皮腫の組織型の決定にも関与している可能性が示唆されるという結論が得られた。

この論文は、その手法、得られた結果から導いた考察とその結論はいずれも適切である。エナメル上皮腫の分化段階を HSP27 発現により把握できることを示唆しており、学術的に重要なものである。また、病理診断においても価値のある手法を示唆するものであり、今後の研究により分化の促進による良好な予後に導くなどの創薬の可能性があり有用である。今後の発展性、将来性においても優れた論文である。

以上から、本論文が博士(歯学)の学位論文に値すると評価した。

最終試験の結果の要旨

口頭により、仮説の設定、検証方法、結果に対する考察における文献の引用や評価について質問し、適切な回答があり、論理的で説得力もあり、博士課程修了者にふさわしい知識を有している。

さらに、細胞における HSP の一般的な生物学的役割と種類、エナメル上皮腫における構成細胞分化度、組織型の違いによる悪性度など病理形態学的知識、サイトケラチンの種類による形態学的特徴、治療にどう役立てるか等について質問し、明確かつ適切な回答を得ている。十分な専門的知識を有することが確認された。

以上により博士課程修了にふさわしい知識及び専門知識を有していると判定した。