

氏名	奥田 優貴子
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第189号
学位授与の日付	2015年2月5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	Wnt Signaling as a Possible Promoting Factor of Cell Differentiation in Pleomorphic Adenomas (多形腺腫における細胞分化の促進因子としての Wnt シグナルの可能性)
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 中村 浩彰 副査 教授 各務 秀明 副査 准教授 八上 公利

学位論文の内容の要旨

【緒言】

多形腺腫において、Wnt によるシグナル伝達系が多様な組織型と関連しているのではないかと仮説を立て、Wnt-1、 β -カテニン、サイトケラチン (CK) 発現について免疫組織化学的に検討を行った。

【材料・方法】

研究材料は、愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて取り扱われ、WHO の分類に基づく典型的な組織像を呈する 30 症例 (平均年齢は 51.5 歳、男性 13 症例、女性 17 症例) である。Wnt-1 と β -カテニンの免疫組織化学的検討を加え、CK7 と CK13 との蛍光染色による重ね合わせにて比較検討した。

【結果】

Wnt1 は充実性に増殖した腫瘍胞巣を形成する細胞のほとんどが陽性を呈したが、特に腫瘍胞巣内の小型立方細胞が強い陽性反応を示した。CK7 と比較すると Wnt1 が濃染されている部位は CK7 の発現と一致しており、腺管様構造が多数存在していた。また、同部位の β -カテニン局在は、腺管様構造の外側に分布する小型立方細胞に核内移行が強く観察された。一方、扁平上皮様細胞の部位では、間質側の基底細胞様細胞に Wnt1 は強く発現しており、角化傾向の強い部位には反応を示さなかった。また、形質細胞様細胞においても Wnt1 発現が認められた。 β -カテニン発現は胞巣周囲に認める基底細胞様細胞のごく一部で核内移行像を認めるのみで、扁平上皮化生を示す部位や形質細胞様細胞では陽性反応の多くは細胞膜周囲に局在が認められ、細胞質及び核内への移行はみられなかった。

【考察】

導管様構造の外側に分布する小型立方細胞には Wnt1 発現と β -カテニンの核内移行が観察され、間質方向へと索状に配列する紡錘形細胞では Wnt や β -カテニンの発現が認められないことから、充実性の腺管様構造を形成する小型立方細胞の分化は

Wnt- β -カテニン経路が関与していることが考えられた。扁平上皮様細胞の部位では、胞巣辺縁に配置する基底細胞様細胞に強陽性反応を示し、分化の進んだ部位における陽性反応は弱くなっていた。胞巣の扁平上皮様細胞の中でも、胞巣周囲の基底細胞様細胞の一部では Wnt は β -カテニン経路を介して働いている事が示唆されたが、Wnt- β -カテニン経路を介さない経路の関与が推測された。以上のことから、多形腺腫では、充実性に増殖した腫瘍細胞の中で、腺管様構造を呈し、とくに立方型細胞の部位で Wnt が細胞分化に β -カテニン経路を介して働いていると考えられた。また、扁平上皮化生した部位においては β -カテニン経路以外が働いていることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

学位申請論文は、多形腺腫の細胞分化における Wnt- β -カテニン経路の関連性について明らかにするという目的で、多形腺腫 30 例を対象として、Wnt1、 β -カテニン、上皮細胞の分化マーカーであるサイトケラチン(CK) の CK7、13 について免疫組織化学的に検討したものである。

免疫染色の結果は、Wnt1 発現細胞は CK7 陽性細胞または CK13 陽性細胞と一致しており、多形腺腫の腺管様構造、基底細胞様細胞には Wnt シグナル伝達系が関与していることが明らかとなった。さらに、腺管様構造の小型立方型細胞では Wnt1 発現と β -カテニンの核移行がみられたことから、Wnt- β -カテニン経路が多形腺腫の腺管様構造形成と関連があることを示唆している。一方、扁平上皮化生した部位では β -カテニンの核移行はほとんどみられず、Wnt- β -カテニン経路以外の経路が働いていると推測している

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、多形腺腫の多様性を Wnt- β カテニン経路と関連性づけて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提起するものであり、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

申請者の学位申請論文について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄および研究成果の今後の展開などについて、口答による試験を行った。

質問事項は、次のとおりである。

- 1) Wnt1 のシグナル伝達について (中村)
- 2) 多形腺腫における筋上皮細胞の役割について (中村)
- 3) Wnt1 陽性細胞の特徴について (八上)
- 4) β -カテニンについて (八上)
- 5) サイトケラチン 7 と 13 について (八上)
- 6) 免疫染色に用いた抗体の特異性について (各務)
- 7) 観察した症例における染色性、局在の差について (各務)
- 8) 研究の臨床的意義について (各務)

質問事項に対し文献的知識を踏まえて、適切な回答があり、その説明は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と判断できた。

以上により、本審査会は本申請者が博士(歯学)として十分な学力および見識を有

するものと認定し、最終試験を合格と判定した。