

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	高峰 圭介		
学位論文名	Notch as a Possible Cell Differentiation Factor in Pleomorphic Adenomas (多形腺腫における細胞分化因子としての Notch の可能性)		
論文審査委員	主査：	松本歯科大学	准教授 平賀 徹 (印)
	副査：	松本歯科大学	教授 田口 明 (印)
	副査：	松本歯科大学	准教授 山下 照仁 (印)
	副査：		(印)
	副査：		(印)
	副査：		(印)
最終試験	実施年月日	2015 年 10 月 16 日	
	試験方法	□答 ・ 筆答	
学位論文の要旨			
<p>【緒言】多形腺腫は唾液腺腫瘍の中で最も発生頻度の高い良性上皮性腫瘍である。腫瘍組織内には様々の細胞種がみられることが知られているが、その原因となる細胞分化の制御メカニズムの詳細は不明である。本研究では細胞の分化・増殖に関与することが知られている Notch が多形腺腫の多様な細胞分化に関与するとの仮説を立て免疫組織化学的検討をおこなった。【材料と方法】研究材料には、愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて多形腺腫と診断された外科病理ファイルの中から病理組織学的に再評価を行い、WHO の分類に基づく典型的な多形腺腫 30 症例(平均年齢 51.5 歳、男性 13 症例、女性 17 症例)を用いた。抗 Notch (intracellular domain) 抗体による免疫組織化学的検討に加え、唾液腺導管上皮のマーカーであるサイトケラチン 7 (CK7) または扁平上皮のマーカーである CK13 との免疫蛍光二重染色による検討を行った。【結果】免疫組織化学的に Notch は、腺腔構造を形成する導管上皮細胞の細胞質に陽性であり、一部の細胞では核に陽性反応がみられた。その周囲の充実性に増殖した腫瘍細胞の多くにも核内に陽性反応が存在していた。また、扁平上皮化生部における基底細胞様細胞層の細胞質が強い反応を示し、核にも一部の細胞で反応があった。核内および細胞質の反応は有棘細胞様細胞層へ向かうに従い弱まる傾向が認められた。CK7 との二重染色では、腺管様構造を形成する導管上皮細胞が CK7 陽性反応を示す一方、Notch は同細胞およびその周囲細胞の一部の核内に陽性反応を示した。CK13 との二重染色では、CK13 は扁平上皮化生様部分において陽性反応を示した。一方、Notch は基底細胞様細胞部から有棘細胞様細胞部にかけての核内に局在していたが、表層に向かうに従ってその数は減少していた。【考察】多形腺腫の腫瘍実質部分で CK7 に陽性反応を示す導管上皮細胞部の一部の核内に Notch 陽性反応がみられることが明らかとなった。腺腔構造部周囲に存在する充実性に増殖した腫瘍細胞の核内にも陽性反応があったことから腺管構造部における導管上皮細胞の細胞分化に Notch が関与している可能性が推測される。CK13 陽性を示す扁平上皮化生部においては、基底細胞様細胞から有棘細胞様細胞にかけての核に Notch の局在がみられたが、内層に向かうに従い陽性細胞数が少なくなっていくことから、分化途上であると思われる。以上の結果から、多形腺腫の多彩な細胞分化には、部位により Notch シグナルが関与している可能性が示唆された。</p>			

学位論文審査結果の要旨	
<p>多形腺腫は唾液腺腫瘍の中で最も発生頻度の高い腫瘍で、全唾液腺腫瘍の約 60%を占める。病理組織学的には、腫瘍細胞が腺管を形成し増殖する上皮性構造に加えて、粘液腫様や軟骨様構造を伴うなど極めて多彩な像を呈することを特徴とする病変である。しかしながら、その多彩な組織形態の形成に関わる分子メカニズムの詳細は不明である。</p> <p>本論文では、細胞分化をはじめとする多様な細胞機能に対する関与が報告されているシグナル分子 Notch に注目し、多形腺腫症例における局在について免疫組織化学的に検討した。その結果、導管上皮細胞部および扁平上皮化生部の一部の細胞の核内に Notch の局在が認められ、これら細胞における Notch シグナルの活性化が示された。また、この発現が細胞分化に伴い減弱するとの所見と合わせて考えると、多形腺腫の多彩な細胞分化の一部に Notch シグナルが関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究結果は、当初の目的である多形腺腫にみられる多彩な組織形態形成の分子メカニズムの解明に対し示唆を与えるものであり、本論文に学位論文としての価値を認める。</p>	
最終試験結果の要旨	
<p>申請者の学位論文「Notch as a Possible Cell Differentiation Factor in Pleomorphic Adenomas (多形腺腫における細胞分化因子としての Notch の可能性)」について、以下の質問を行い、明確な回答が得られた。</p> <p>質問事項</p> <ol style="list-style-type: none">1. 免疫染色の方法について2. CK13 発現の正常組織と腫瘍組織との差異について3. 多形腺腫に注目した理由4. 本研究から得られる臨床に対する示唆5. Notch 発現細胞の割合と局在について6. 本病変における Notch の機能を増殖ではなく分化と判断する根拠7. Notch 発現と腫瘍化との関連 <p>以上により、本審査会は、学位申請者が博士(歯学)としての十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。</p>	
判 定 結 果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 ・ <input type="checkbox"/> 不合格
備考	

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を()を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を()を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。