

ふりがな氏名	くりおか かがみ 栗岡 香美
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 802 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 10 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Differential expression of the epithelial mesenchymal transition factors Snail, Slug, Twist, TGF- β , and E-cadherin in ameloblastoma (エナメル上皮腫における上皮間葉転写因子 Snail, Slug, Twist, TGF- β , E-cadherin の発現)
学位論文掲載誌	Medical Molecular Morphology 第 50 巻 第 2 号 平成 29 年 2 月
論文調査委員	主査 森田 章介 教授 副査 田中 昭男 教授 副査 中嶋 正博 教授

論文内容要旨

上皮間葉転換（EMT）とは、上皮細胞が運動性の高い間葉系様細胞へと変化し、組織をリモデリングする過程である。主に胚形成や創傷の治癒過程で観察される生理現象である。EMT は腫瘍の浸潤発育、転移において重要な役割を有し、主に悪性腫瘍で報告されている。また、エナメル上皮腫は代表的な歯原性腫瘍であり、おもに顎骨内に発生し局所侵襲性に発育する。そこで、エナメル上皮腫の侵襲性の発育と EMT の関与を明らかにするため、EMT 関連因子である Snail、Slug、Twist、TGF- β および E-cadherin を免疫組織学的方法で検討し、一部の症例について E-cadherin と免疫二重染色を行った。また、各タンパクの有無を Western blotting にて確認した。

大阪歯科大学附属病院にて施行した生検ならびに手術標本を 10%ホルマリン固定し、パラフィン包埋したエナメル上皮腫 37 例を用いた。2005 年 WHO 分類における充実型/多嚢胞の症例を用い、組織パターンは濾胞型 20 例、網状型 17 例であった。評価は、各全腫瘍組織切片中、50%以上に発現がみられたものを強発現、発現は認めたが 50%未満のものは弱発現、そして 10%未満を未発現の 3 つに分類した。

Snail は、全 37 症例中、強発現が 20 例、弱発現が 12 例、未発現が 5 例であった。E-cadherin が著しく減弱している部位が腫瘍浸潤部と考えられるが、その部位に Snail の強発現を認めた。また、腫瘍胞巣周辺の立方状または円柱状細胞に多く認め、核や細胞質に染まっていた。胞巣周辺の線維芽細胞にも発現を認めた。網状型よりも濾胞型に多く発現を認めた。

Slug は、強発現が 36 例、弱発現が 1 例、未発現は 0 例であった。濾胞型では 20 例すべてに強発現を認めた。腫瘍細胞の細胞質や核に発現を認め、扁平上皮化生を起こしている部位にも認めた。星芒状細胞にはあまり見られなかった。

Twist は、強発現が 8 例、弱発現が 12 例、未発現が 17 例であった。染まらない症例が 4 割ほどあったが、浸潤傾向が強い部位には発現がみられた。また濾胞型の腫瘍胞巣が大きいものには発現は認めなかった。

TGF- β は、強発現が 19 例、弱発現が 9 例、未発現が 9 例であった。主に細胞質に発現を認めた。間質の結合組織や血管内皮細胞にみられた。E-cadherin と EMT 関連転写因子それぞれとの二重染色において、E-cadherin は腫瘍細胞の細胞膜に発現していたが、発現の減弱している部位がみられ、その部位には Snail、Slug、Twist または TGF- β が発現していた。特に budding のみられる部位にその傾向が強くみられた。Western blotting にて Snail、Slug、Twist または TGF- β のタンパクを確認した。

以上より、エナメル上皮腫の発育における EMT の発現に Snail、Slug ならびに E-cadherin が関わっている。Snail、Slug、Twist および TGF- β がみられた部位に E-cadherin が減弱していたことは、エナメル上皮腫の侵襲性の発育に関係していることが示唆される。

論文審査結果要旨

本研究はエナメル上皮腫の発育と上皮間葉転換 (EMT) の関与を明らかにするため、免疫組織学的方法で検討したものである。EMT とは、上皮細胞が運動性の高い間葉系様細胞へと変化し、組織をリモデリングする過程であり、主に胚形成や創傷の治癒過程で観察される重要な生理現象である。EMT は腫瘍の浸潤発育、転移においても重要な役割を有し、様々な腫瘍で報告されている。エナメル上皮腫は代表的な歯原性腫瘍であり、歯の成熟過程における上皮成分の残遺から生じる。おもに顎骨内に発生し良性腫瘍でありながら局所侵襲性に発育する。そこで、エナメル上皮腫と EMT 関連因子である Snail、Slug、Twist、TGF- β および E-cadherin を免疫組織学的方法で検討した。一部の症例については E-cadherin と二重染色を行った。また、それぞれの因子と Western blotting にて検討した。

大阪歯科大学附属病院にて施行した生検ならびに手術標本を 10%ホルマリン固定し、パラフィン包埋したエナメル上皮腫 37 例を用いた。2005 年 WHO 分類における充実型/多嚢胞の症例を用い、組織パターンは濾胞型 20 例、網状型 17 例であった。評価は、各全腫瘍組織切片中、50%以上に発現がみられたものを強発現、発現は認められたが 50%未満のものは弱発現、そして 10%未満を未発現の 3 つに分類した。

Snail は、全 37 症例中、強発現が 20 例、弱発現が 12 例、未発現が 5 例であった。腫瘍胞巣周辺の立方状または円柱状細胞に多く認め、核や細胞質に染まっていた。胞巣周辺の線維芽細胞にも発現を認めた。網状型よりも濾胞型に多く発現を認めた。Slug は、強発現が 36 例、弱発現が 1 例、未発現は 0 例であった。濾胞型では 20 例すべてに強発現を認めた。腫瘍細胞の細胞質や核に発現を認め、扁平上皮化生を起こしている部位にも認めた。星芒状細胞にはあまり見られなかった。Twist は、強発現が 8 例、弱発現が 12 例、未発現が 17 例であった。染まらない症例が 4 割ほどあったが、浸潤傾向が強い部位には発現がみられた。また濾胞型の腫瘍胞巣が大きいものには発現は認めなかった。TGF- β は、強発現が 19 例、弱発現が 9 例、未発現が 9 例であった。主に細胞質に発現を認めた。間質の結合組織や血管内皮細胞にみられた。E-cadherin と EMT 関連転写因子それぞれとの二重染色において、E-cadherin は腫瘍細胞の細胞膜に発現していたが、発現の減弱している部位がみられ、その部位には Snail、Slug、Twist または TGF- β が発現していた。特に budding のみられる部位にその傾向が強くみられた。Western blotting にて Snail、Slug、Twist または TGF- β のバンドを確認した。

これらのことから、エナメル上皮腫の発育における EMT の発現に Snail、Slug ならびに E-cadherin が関わっている。また Snail、Slug、Twist および TGF- β がみられた部位に E-cadherin が減弱していたことは、エナメル上皮腫の侵襲性の発育に関係していることが示唆される。以上の点において本論文は博士 (歯学) の学位を授与するに値すると判定した。