

ふりがな氏名	やまだ こうじ 山田 康嗣
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 750 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 6 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	Expression of SHH, PTCH and SMO to the Hedgehog signal in keratocystic odontogenic tumor (角化嚢胞性歯原性腫瘍における Hedgehog 経路に対する SHH、PTCH および SMO の発現の検討)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 49 巻 第 1 号 平成 27 年 4 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 覚道 健治 教授

論文内容要旨

Hedgehog(HH)シグナルの伝達経路は、細胞の増殖と分化、形態形成などを制御している。その中で Sonic hedgehog (SHH) が生物学的に重要な役割を果たし、この経路に異常が起ると細胞組織に障害が生じる。HH の受容体のひとつである Patched(PTCH) の遺伝子変異により母斑基底細胞癌症候群 (NBCCS) が発生し、その主要徴候のひとつに角化嚢胞性歯原性腫瘍 (KCOT) がある。今回われわれは、単発性の KCOT の発生における PTCH、HH タンパクのひとつである Sonic hedgehog(SHH)、および PTCH の下流にある Smoothened(SMO)の関連を明らかにするため、それらの局在を免疫組織化学的方法で、またタンパクの存在を Western blotting(WB)で、さらに遺伝子発現を RT-PCR で検索した。

大阪歯科大学附属病院にて摘出された単発性の KCOT 30 例を対象とし、正角化歯原性嚢胞(OOC) 8 例および含歯性嚢胞(DC) 10 例を対照群として用いた。SHH、PTCH および SMO の上皮での発現様式を spinous layer(sl)および basal layer(bl)の二層に分け免疫組織化学的方法で、パラフィン切片より抽出したタンパクを WB で、そして凍結切片から RT-PCR を用いて検討した。

その結果、KCOT の発生において、免疫組織化学的染色および WB では、SHH、PTCH および SMO が関与し、また RT-PCR では PTCH が関与していることが判明した。しかし OOC と DC は SHH、PTCH および SMO の発現で、KCOT と明らかな差違を認めなかった。

PTCH についてはさまざまな報告があるが、SHH や SMO の免疫組織化学的および WB に関する報告は少ない。今回、免疫組織化学的染色、WB および RT-PCR の結果から、PTCH は KCOT の発生に強く関与していることが判明した。一方、OOC と DC は SHH、PTCH および SMO の発現で、KCOT と明らかな差違を認めなかったが、変異のみられない SHH、PTCH および SMO は、歯の初期発生から形態形成期にいたる全過

程における必須の制御因子であり、KCOTのみならず OOC および DC を特徴づける裏装上皮の発生に関与しているためと思われる。しかし NBCCS のみならず、単発性の KCOT においても PTCH の変異が報告されており、KCOT と OOC および DC の違いを明らかにするため、今後 SHH、PTCH および SMO の変異について検討していく必要がある。以上のことから、単発性の KCOT において、PTCH のみならず SHH および SMO が関与している可能性が示唆された。

論文審査結果要旨

Hedgehog (HH) シグナルの伝達経路は、細胞の増殖と分化、形態形成などを制御している。その中で Sonic hedgehog (SHH) が生物学的に重要な役割を果たし、HH の受容体のひとつである Patched (PTCH) の遺伝子変異により腫瘍の進展に関与するとして注目されている。著者はこの研究で、PTCH、SHH および PTCH の下流にある Smoothed (SMO) を、歯源性腫瘍である角化嚢胞性歯源性腫瘍 (KCOT) での関係性を検討した。

実験には、単発性の KCOT 30 例と正角化歯源性嚢胞 (OOC) 8 例および含歯性嚢胞 (DC) 10 例を対照群とした。SHH、PTCH および SMO の上皮での発現様式を spinous layer (s1) および basal layer (b1) の二層に分け免疫組織化学的方法で、パラフィン切片より抽出したタンパクを Western blotting (WB) で、そして凍結切片から RT-PCR を用いて検討している。

その結果、KCOT の発生において、免疫組織化学的染色および WB では、SHH、PTCH および SMO が関与し、また RT-PCR では PTCH が関与していることが判明した。

以上、単発性の KCOT において、PTCH のみならず SHH および SMO が関与している可能性が示唆された点において、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。