

氏名(本籍) 瀧澤 将太(埼玉県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第303号
学位授与日 2014年3月22日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)
学位論文題目 癌細胞由来の High mobility group box 1(HMGB1)がマウス正常舌筋線維におよぼす影響
論文審査委員 (主査)教授 坂下 英明
(副査)教授 天野 修
(副査)教授 大森 喜弘
(副査)教授 草間 薫

論文内容の要旨

High mobility group box 1 (HMGB1) は、細胞内において DNA の立体構造の維持に重要な役割を果たすタンパク質として発見されたが、癌細胞からも放出され、癌の浸潤や転移への関与が示唆されている。しかし、口腔癌に関しての癌およびその周囲組織に関する詳細な報告は少なく、HMGB1 とその受容体である receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) の局在を解析することは、癌が周囲組織にどのように影響を与えて浸潤していくのかを理解する上で重要であると考えられる。

本研究では、マウス腹壁由来の扁平上皮癌である SCC7 細胞を BALB 系ヌードマウスの舌に移植・着床させ、癌組織部および癌周囲の筋組織における HMGB1 と RAGE の局在について、免疫組織化学的および mRNA の発現量を検索し、解析を行った。

SCC7 細胞を移植した舌では、H-E 染色像において癌組織の着床を認めた。また、舌前方から舌中央にかけて小径化した筋線維の増加や、筋線維の減少および筋線維間隙の増大を認めた。免疫組織化学的染色では、HMGB1 と RAGE が癌組織部、癌周囲筋線維部ならびに癌組織部より離れた部位の筋線維部の筋線維間隙に接する筋線維に発現が認められ、mRNA の発現量においても同様に、癌組織部、癌周囲筋線維部および癌組織部より離れた部位の筋線維部に発現を認めた。

以上より、癌組織周囲の筋線維には、筋束構造の破壊と筋線維の減少、筋線維間隙の増大が認められ、免疫組織学的染色では筋線維間隙に接する筋線維に HMGB1 と RAGE が強く発現していた。このことから、癌細胞由来の HMGB1 が癌組織周囲筋線維に作用し筋束構造の破壊、筋線維の小径化、筋線維の減少を起こしたため、筋線維間隙の増大を引き起こしたと考えられた。さらに、癌組織の実質と直接的な接触のない離れた部位にも同様の変化が認められたのは、HMGB1 の影響を受けた筋線維が壊死を起こしたことにより多量の HMGB1 が放出されたため、細胞密度の高い組織である骨格筋組織に間隙を作り、癌の浸潤を促進したのではないかと示唆された。

論文審査および試験結果の要旨

本論文はマウス由来扁平上皮癌細胞を移植したマウス舌の筋線維における HMGB1 とその受容体である RAGE の発現を免疫組織化学的ならびに RT-PCR 法により mRNA の解析を行ったものである。本論文の解析結果より、癌細胞より放出された HMGB1 は、RAGE を介して正常な筋線維を矮小化させ、細胞密度の高い骨格筋に間隙ができ、癌が浸潤するのを促進している可能性が示唆された。HMGB1 および RAGE の抑制は、口腔癌の研究および治療において極めて重要であると考えられる。

本学大学院歯学研究科歯学専攻 瀧澤 将太に対する最終試験は、2014年1月21日、主査 坂下 英明教授、副査 天野 修教授、草間 薫教授、大森 喜弘教授の4名により行われた。論文審査ならびに専攻学術に関し、口頭試験をもって実施し、合格と認めた。また瀧澤 将太の語学試験は大学院入学試験の外国語試験の合格をもって合格とした。よって申請者 瀧澤 将太の本論文は、博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。