

氏名(本籍) 大山 嘉人(埼玉県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第304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 口腔癌細胞における MALT1 (Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation 1) 制御性遺伝子のマイクロアレイ解析及び舌癌における FABP(Fatty Acid-binding Protein) の発現について
論文審査委員 (主査) 教授 坂下 英明
(副査) 教授 草間 薫
(副査) 教授 天野 修
(副査) 教授 大森 喜弘

論文内容の要旨

リンパ球系細胞において、Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation 1 (MALT1) は nuclear factor- κ B (NF- κ B) シグナルを活性化させ悪性腫瘍を進展させる。しかしながら、予後不良な口腔癌では MALT1 の発現が低下している。口腔癌における MALT1 によって影響を受ける遺伝子を解明することは、MALT1 の口腔癌における病理学的な役割を理解するうえでも必要な事であると考えられる。

本研究で、樹立した MALT1 安定発現細胞株を用いて MALT1 により発現量が変動する遺伝子群をマイクロアレイ解析で分析し、その機能的役割について検討した。マイクロアレイ解析の結果、MALT1 の発現により増加、あるいは低下した遺伝子は 2,933 遺伝子であった。

パスウェイ解析したところ、transforming growth factor- β (TGF- β)、epidermal growth factor (EGF) のシグナル関連遺伝子の発現が抑制されていた。また細胞遊走能に関しても MALT1 が強く関与することが示され、wound healing アッセイでは治癒速度が野生型 MALT1 によって 66.4%にまで抑制された。タイムラプス解析では遊走速度は 0.2 倍に抑制された。以上の結果より、MALT1 は口腔癌の表現型に大きく影響を与えている可能性が示唆された。

また MALT1 の発現により脂質代謝に関与する Fatty Acid-binding Protein 4 (FABP4)、FABP5、FABP6 の発現も抑制されたことから、FABP4、FABP5、FABP6 の発現と癌進展との関連性について 58 症例の舌癌を用いて免疫組織学的に検討した。FABP4 はほとんどの症例に認められたが、癌進展との明確な関連性は認められなかった。一方、FABP5 は進行癌において有意な染色性の上昇が認められた。FABP6 に関しては有意な染色結果は得られなかった。

これらの結果から、MALT1 の発現は癌進展に関わる遺伝子の発現を抑制し、MALT1 の発現抑制が癌浸潤、転移に関与している可能性が示唆された。

論文審査および試験結果の要旨

本論文は口腔癌細胞における MALT1 制御性因子をマイクロアレイで網羅的に解析したものである。本論文の解析結果より、MALT1 は癌の浸潤や転移に関与する TGF- β 、EGF のシグナル関連遺伝子の発現、また脂質代謝に関与する遺伝子の抑制に強く関与することが示唆された。TGF- β 、EGF のシグナル関連遺伝子の抑制は口腔顎顔面外科学分野において、癌患者の予後を改善する上で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 大山 嘉人に対する最終試験は、2014年1月20日、主査 坂下 英明教授、副査 草間 薫教授、天野 修教授、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。また大山 嘉人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 大山 嘉人の本論文は、博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。