

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 歯 学 ）	氏名	NGUYEN THANH TUNG
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・ 2 項該当		
論 文 題 目			
<p>Immunohistochemical expression of HBp17/FGFBP-1, FGF-1, FGF-2, CD34, p53, pRB, and Ki67 in Ameloblastomas            (エナメル上皮腫における HBp17/FGFBP-1, FGF-1, FGF-2, CD34, p53, pRB, および Ki67 タンパクの免疫組織化学的発現の検討)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授 内田 隆	印	
審査委員	教 授 杉山 勝		
審査委員	講 師 虎谷 茂昭		
<p>〔論文審査の要旨〕 歯原性良性腫瘍である、エナメル上皮腫は、しばしは局所再発することが知られている。腫瘍の増殖、アポトーシス、血管新生のバランスは、腫瘍の成長や進展のみならず分子レベルでの病態にも重要な役割を担っている。現在までに、エナメル上皮腫におけるKi67、p53、pRB、FGF-1、FGF-2の発現やmicrovessel density (MVD) に関して報告されているが、pRBとKi67、p53の相関性やHBp17/FGFBP-1とFGF-1、FGF-2、MVDの関連性についてはほとんど明らかにされていない。そこで、本研究では、エナメル上皮腫におけるpRB、Ki67、HBp17/FGFBP-1、p53、FGF-1、FGF-2およびCD34の発現を免疫組織化学染色にて検討し、それぞれの発現を統計学的に解析した。</p> <p>29 症例のエナメル上皮腫由来腫瘍組織のパラフィンブロックより、通法に従い 4 μ m 厚の切片を作成した。免疫組織化学染色には、以下の各種抗体を記載の濃度で用いた。抗 Ki67 抗体 (Monoclonal Mouse、Dako、1:100)、抗 p53 抗体 (monoclonal Mouse、Dako、1:50)、抗 pRB 抗体 (monoclonal Mouse、Santa Cruz、1:100)、抗 CD34 抗体 (monoclonal Mouse、Dako、ready to use)、抗 HBp17/FGFBP-1 抗体 (monoclonal Mouse、R&amp;D systems、1:100)、抗 FGF-1 抗体 (polyclonal Rabbit、Santa Cruz、1:100) 抗 FGF-2 抗体 (monoclonal Mouse、abcam、1:2000)。免疫組織化学染色は、Dako の envision kit を用いて行い、Ki67、pRB、CD34、p53 の染色には、抗原賦活化のため、マイクロウェーブ処理を行った。また、CD34 と Ki67 あるいは p53 は、二重染色法にて検討を</p>			

行った。

各タンパク発現の評価は、以下の計算式を使用した。

• The labeling index (LI) (%):  $LI = \text{Number of positive cells} / \text{Total cells} \times 100$

• The digital expression index (dEI) (ou/pixel):  $dEI = \frac{LI \cdot dISI}{100}$

(Digital immunostaining intensity (dISI) (ou/pixel):  $dISI = \frac{255 \cdot (SOD - TOD)}{SOD}$

(TOD: Tumor optical density, SOD: Stroma optical density, optical density: average of red, green, blue color composition calculated by using ImageJ software)).

• The microvessel density (MVD):  $MVD = \frac{\text{Total number microvessels}}{1 \text{ mm}^2 \text{ stroma}}$

• The percentage of microvessel's area size in stroma (pTS) (%)

$$pTS = \frac{\text{Total microvessels area size}}{\text{Stroma area size}}$$

• パノラマレントゲン写真の腫瘍体積 (eV) ( $\text{mm}^3$ ):  $eV = \frac{H \cdot L}{2}$

(パノラマレントゲン写真における腫瘍の H: 長径、L: 短径(mm)).

pRBのdEIとp53のdEI ( $p < 0.001$ ) およびKi67のdEI ( $p = 0.009$ ) 間に相関性を認め、また、p53のdEIとKi67のdEI ( $p = 0.02$ ) 間にも相関性を認めたが、p53のLIとKi67のLI間には相関性はなかった。HBp17/FGFBP-1のdEIは、Ki67のdEI ( $p = 0.002$ )、FGF-1のdEI ( $p < 0.001$ )、FGF-2のdEI ( $p < 0.001$ )、MVD ( $p < 0.001$ ) およびpTS ( $p < 0.001$ ) 間に高い相関性を認め、また、FGF-1およびFGF-2のdEIとそれぞれMVD ( $p < 0.001$ ) およびpTS ( $p < 0.001$ ) にも相関性を認めた。Ki67のdEIは、FGF-1のdEI ( $p = 0.004$ ) およびFGF-2のdEI ( $p = 0.038$ ) と相関を示した。さらに、p53のdEIは、HBp17/FGFBP-1のdEI ( $p < 0.001$ )、FGF-1のdEI ( $p < 0.001$ )、FGF-2のdEI ( $p < 0.001$ )、MVD ( $p < 0.001$ )、pTS ( $p < 0.001$ ) と高い相関性を示した。一方、腫瘍体積 (eV) は、HBp17/FGFBP-1のdEI ( $p = 0.024$ ) およびpRBのdEI ( $p = 0.008$ ) と相関していたが、その他の臨床因子 (年齢、組織型) との相関性は認めなかった。

上記の結果から、エナメル上皮腫において、pRBが増殖とアポトーシスのバランスを保つ重要な役割を担っていること、またpRBあるいはp53のいずれかの機能喪失が、エナメル上皮腫の病因に関係していることを強く示唆した。さらに、エナメル上皮腫における血管新生において、p53が深く関与していること、また、HBp17/FGFBP-1はFGF-1とFGF-2と共に血管新生を通して腫瘍の増殖に重要な役割を果たしていることが強く示唆された。

今後、エナメル上皮腫の治療において、これら分子の機能を制御する分子標的治療法の可能性が考えられた。

以上の結果より、本論文はエナメル上皮腫の病因および病態解析に大きく寄与しており、今後、同腫瘍の新たな治療法の開発の可能性を示唆するものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (歯学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。