

氏名(本籍地) 奥山典子(北海道)
 学位記および番号 歯学博士, 乙 第278号
 学位授与の日付 平成22年3月10日
 学位論文題名 「ヒト口腔扁平上皮癌細胞
 HSC-3におけるHsp47の発現」
 論文審査委員 (主査) 堀内 登教授
 (副査) 渡邊弘樹教授
 伊東博司教授

論文の内容および審査の要旨

小胞体在住ストレスタンパク質であるHsp47はストレスによって発現が増加されるだけでなく、構成的にも発現しており、コラーゲン特異的な分子シャペロンとしてその産生を介助している。しかしHsp47はコラーゲン産生細胞である線維芽細胞の他、重層扁平上皮基底細胞や上皮性腫瘍細胞でも発現が認められている。正常上皮ではHsp47がIV型コラーゲンの産生を介助することで、基底膜産生に関与することを示唆した報告があるが、その詳細は明らかにされていない。また上皮性腫瘍細胞については、Hsp47と浸潤や転移との関係が研究されているが、見解に相違が多い。そこで本研究は上皮細胞におけるHsp47の発現とIV型コラーゲン産生との関係、および扁平上皮癌細胞における浸潤、転移との関係を明らかにすることを目的とした。

ヒト口腔扁平上皮癌細胞HSC-3の培養段階を増殖期、confluent期およびconfluent期以降の3段階に分け、それぞれにおけるHsp47タンパク、mRNAの発現を検討した。加えて基底膜の主成分であるIV型コラーゲンおよびラミニン5のmRNA発現を検討した。Hsp47とIV型コラーゲンの細胞内局在を調べるために蛍光二重染色を行った。さらに比較のためにラット正常ケラチノサイトFRSKにおけるHsp47およびIV型コラーゲンのmRNA発現を検討した。また、IV型コラーゲン以外のコラーゲンについてもHSC-3細胞において検討を行った。

Hsp47の発現は増殖期からconfluent期にかけて増加し、confluent期以降は有意に減少した。IV型コラーゲンやその他のコラーゲンの発現も同

様で、Hsp47との相関が見られた。ラミニン5は増殖期から高い発現を示したが、confluent期以降はIV型コラーゲンと同様に減少し、基底膜産生の低下が示された。また蛍光二重染色ではコラーゲン中央に比べ、活発に移動している周囲の細胞とともに強い陽性反応を示した。またFRSK細胞においてもHsp47とIV型コラーゲンの発現は相関しており、増殖期からconfluent期にかけて増加した。しかし、confluent期以降はさらに増加し、強固な基底膜を形成していることが示された。以上の結果よりHsp47はHSC-3細胞においてもコラーゲンの産生を介助しており、特にIV型コラーゲンの産生を介助することで、基底膜産生に関与していることが示された。またconfluent期以降は基底膜産生の低下により、腫瘍細胞としての運動性を確保している可能性が示唆された。

本論文に関して審査委員会は、平成22年1月12日に開催された。審査委員会では以下の質問がなされた。1) 口腔癌細胞株としてHSC-3を選択した理由、2) HSC-3のIV型コラーゲンとHSP47の生化学的所見と機能関連、3) filopodiaの意味、4) Confluent後のHSC-3細胞の特徴についての考察、5) 上皮細胞とケラチノサイトの用語の統一等について質疑応答が行われた。これらについて申請者から、ほぼ適切な回答が得られた。また申請者に対する語学試験の結果から、英語の読解能力を十分有していると判定した。本研究は歯科医学の発展に寄与するものと考えられ、申請者は学位授与に値すると判定した。

掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第37巻, 4号 161~171