

論文要旨等報告書

氏	Han Phuu Pwint
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与の番号	博 甲 第 3 3 4 2 号
学位授与の日付	平成 1 9 年 3 月 2 3 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	Role of Heparanase in the Release of Heparan Sulphate Binding Growth Factors in Odontogenic Tumors (歯原性腫瘍におけるヘパラン硫酸結合性成長因子を放出するヘパラーゼの役割)

論文審査委員 教授 永井 教之 教授 佐々木 朗 教授 杉本 朋貞

学位論文内容の要旨

Background: Continual discoveries on the functions of heparanase and prosperous studies on heparan sulphate proteoglycan (HSPG) are the promising areas of extracellular matrix and glycobiology research. HSPG play critical functions in cell-cell and cell-matrix interactions and most of its biological functions are conferred by heparan sulphate (HS) sugar molecule. Heparanase is a major endoglycosidase enzyme specific for degradation of HS. The enzymatic action of heparanase can release HS-bound molecules for important cellular functions and also can cause profound decrease in extracellular matrix and basement membrane integrity. To date, most of the studies on heparanase focus on the invasion and metastasis of tumor cells. The localization and putative functional roles of HS and heparanase have not yet been explored in odontogenic tumors; a group of heterogeneous lesions ranging from hamartomatous proliferations to overt malignant tumors.

Objective: This study aimed to determine the localization of HS and heparanase in human tooth germ and in odontogenic tumors and to analyze the roles of these molecules in relation to the biological character, differentiation and progression of odontogenic tumors.

Materials and Methods : Archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks of 6 human tooth germs, 7 adenomatoid odontogenic tumors, 10 ameloblastic fibromas, 20 ameloblastomas and 4 ameloblastic carcinomas were subjected to immunohistochemical staining using antibodies to HS, heparanase and BMP-4.

Results: HS was ubiquitously localized in tooth germ but heparanase and BMP-4 were observed in limited areas only. In benign epithelial tumors such as ameloblastoma and adenomatoid odontogenic tumor, HS, heparanase and BMP-4 were localized in neoplastic epithelium but in ameloblastic fibroma, positive reaction was observed in both epithelial and mesenchymal cells. Stronger intensity and more diffuse in localization of heparanase in neoplastic cells compare to that in human tooth germ was the most significant finding in odontogenic tumors. Stromal localization of HS and BMP-4 accompanied by very intense immunoexpression of epithelial heparanase was observed in ameloblastic carcinoma.

Discussion: Taken together, the results inferred that apparent immunolocalization of heparanase may be a significant initiating factor in neoplastic transformation of odontogenic tissues. The differential distribution patterns of HS and heparanase in tooth germ and odontogenic tumors may be related to cellular differentiation and growth potential of tumor cells. The derangement in immunoexpression and localization of HS and heparanase molecules may be a responsible factor for the growth and progression of benign and malignant odontogenic tumors.

Conclusion: Heparanase may be responsible for growth and progression of odontogenic tumors by modulating the availability and function of HS binding growth factors.

論文審査の結果の要旨

歯原性腫瘍は歯胚との類似分化を示すものの、顎骨侵襲性が強いことから、他の良性腫瘍とは異なる生物学的性状を有している可能性がある。また悪性歯原性腫瘍細胞の生物学的性状は不明の点が多い。

一般的に腫瘍増殖は腫瘍細胞自らが産生した種々な成長因子、サイトカインがautocrine的に細胞内シグナルを動員していると考えられているが、近年、サイトカインが細胞表面のヘパラン硫酸（HS）に結合し、それが特異的にheparanaseによりリリースされる機構が明らかにされた。

本研究は歯原性腫瘍におけるHS、成長因子（BMP-4）、heparanaseの局在様式から、歯原性腫瘍の生物学的性状を明らかにすることを目的としている。

ヒト歯胚におけるHS、BMP-4、heparanaseの局在は上皮-間葉系の相互作用に関与している可能性が示唆された。エナメル上皮線維腫、腺様歯原性腫瘍、エナメル上皮腫（濾胞型）では、HS、BMP-4、heparanaseは胞巣辺縁の腫瘍細胞が陽性を示した。良性歯原性腫瘍は間質の関与しない増殖、即ち腫瘍細胞のautocrine的な増殖が考えられた。

エナメル上皮癌（悪性）では癌細胞がheparanaseを多量に産生し、胞巣境界の間質にはHS、BMP-4、heparanaseの局在が著明であった。このことから、エナメル上皮癌では癌細胞はautocrine的に増殖が進む一方、間質からheparanaseによりサイトカインがリリースされparacrine的に癌細胞に作用すること、即ち境界間質からリリースされたサイトカインにより癌細胞が相乗的に増殖能を増している可能性が示唆された。

以上のことから、歯原性腫瘍の増殖様式は歯胚とは異なること、また、癌化することにより腫瘍間質も腫瘍の増殖に関与することが示された。

本研究は、歯原性腫瘍におけるHS、HS結合成長因子、heparanaseの動態を検討したもので、歯原性腫瘍の生物学的性状の解明に重要な示唆を与える。よって、本審査委員会は本論文に博士の学位論文としての価値を認める。