






## 学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| 学位申請者氏名  | Rita Rani Roy   |  |   |
| 学位論文名  | Contribution of transglutaminases and their substrate proteins to the formation of cornified cell envelope in oral mucosal epithelium (口腔粘膜上皮における角質化細胞エンベロープ形成へのトランスグルタミナーゼと基質タンパク質の寄与) |  |   |
| 論文審査委員   | 主査:   | 松本歯科大学 教授  | 各務 秀明  |
|  | 副査:   | 松本歯科大学 教授  | 中村 浩彰  |
|  | 副査:   | 松本歯科大学 准教授   | 小出 雅則  |
|  | 副査:   |  |        |
|  | 副査:   |  |        |
| 最終試験   | 実施年月日   | 2021 年 5 月 28 日  |   |
|  | 試験方法  | <input type="checkbox"/> 口答 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 筆答 |   |
| 学位論文の要旨  |   |  |   |
| <p>周辺帯 (CE) は、架橋結合により形成された難溶性のタンパク質複合体であり、角化上皮の最終的な分化に不可欠である。これらのタンパク質はトランスグルタミナーゼと呼ばれる酵素によって架橋結合され、表皮における CE の形成に寄与する。しかしながら、口腔粘膜上皮 (口腔上皮) の CE 形成の詳細は不明であった。本研究では、角化または非角化を示す口腔上皮における CE 関連タンパク質の分布および遺伝子発現の異同を明らかにすることを目的とした。</p> <p>材料は口腔の角化上皮 19 例と非角化上皮 14 例のパラフィン包埋切片であり、トランスグルタミナーゼ 1 (TG1)、トランスグルタミナーゼ 3 (TG3) および基質タンパク質であるインボルクリン (IVL)、ロリクリン (LOR)、およびスモールプロリンリッチプロテイン (SPR) の分布を免疫組織化学的に検索した。さらに、パラフィン包埋切片から RNA を抽出し、角化および非角化口腔上皮間で TG1 および TG3 mRNA レベルをリアルタイム RT-PCR を用いて検索した。データを統計学的に解析し、CE 形成に関与する因子の特定を試みた。</p> <p>角化口腔上皮の TG1 陽性所見は、主に有棘層上部の細胞膜にみられた。一方、非角化口腔上皮の TG1 は、表層の細胞質のみならず、有棘層上部の細胞膜と細胞質に種々の程度で認められた。角化口腔上皮では、ほとんどの検体で TG3 の陽性所見が有棘層の上部の細胞質と細胞膜の双方で観察された。対照的に、非角化口腔上皮では、有棘層上部および表層の細胞質にのみ陽性像が認められた。角化口腔上皮では、IVL は有棘層上部および下部の細胞膜と細胞質の両方に分布していたが、表層にはみられなかった。非角化口腔上皮では、細胞質陽性所見のみが表層と有棘層の全体でみられた。角化口腔上皮では、LOR は有棘層上部の細胞質に陽性所見を示したが、非角化上皮では全く陽性反応を示さなかった。角化および非角化口腔上皮のいずれでも、基底層より上部の細胞質および核に非常に弱い SPR1a の陽性反応が認められた。角化口腔上皮では、SPR1b が有棘層上部の細胞質で認められたが、表層には認められなかった。対照的に、非角化口腔上皮では、SPR1b の細胞質の陽性所見が表層および有棘層下部でみられた。角化口腔上皮では、SPR3 の陽性所見が有棘層上部の細胞質で認められたが、表層では認められなかった。対照的に、非角化口腔上皮では、SPR3 の細胞質陽性所見が、表層および有棘層上部で観察された。角化口腔上皮と非角化口腔上皮との間で、統計的に優位な差を示した CE 関連タンパクは TG1, TG3, IVL, LOR, SPR1b, SPR3 であった。また、クラスター解析の結果から、33 例の検体は角化、非角化の 2 グループに大別され</p> |   |  |   |

(様式第 13 号)

た。角化上皮の TG1 mRNA レベルは、非角化上皮の TG1 mRNA レベルよりも有意に高値を示した。

本研究にて明らかになった TG1 と IVL の細胞膜分布、LOR と SPRs の細胞質分布、および高レベルの TG1 mRNA の発現から、これらのタンパクが口腔の角化上皮における CE 形成の調節に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに TG3 の特徴的な細胞膜分布は、口腔の角化上皮特有の現象である可能性が考えられた。

#### 学位論文審査結果の要旨

周辺帯における架橋結合にはトランスグルタミナーゼが関与することが知られているが、口腔粘膜における周辺帯形成のメカニズムについては不明であった。本研究では、免疫組織化学的手法、および遺伝子発現解析から、口腔粘膜上皮におけるトランスグルタミナーゼおよび基質タンパク質の発現と局在を検討した。特に角化上皮と非角化上皮では TG1 の発現量と IVL, LOR, SPRs の局在の違いが見られたことから、これらが口腔の角化上皮における周辺帯形成調節に重要な役割を果たす可能性が示された。本研究の結果は、口腔粘膜周辺帯の特徴を示すとともに、今後口腔粘膜由来の病的変化に関する理解にもつながる所見であり、口腔科学の発展に寄与するものと考えられた。

以上から、本論文が博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。

#### 最終試験結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 本研究のサンプル数の記載について。
2. 本研究における新知見として TG の局在やその機能について。
3. 本研究の結果から考察される皮膚と口腔粘膜の差異について。
4. 本研究の結果を病態解明に応用する可能性について。

以上の質問に対して適切な解答が得られたことから、学位申請者は(歯学)の過程修了者として十分な知識と学力を有していると判断し、最終試験を合格と判定した。

判 定 結 果

合格

・  不合格

#### 備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を( )を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を( )を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。