

学 位 研 究 紹 介

歯の萌出障害機構の病理学的背景 Pathogenetic background for disturbed tooth eruption

新潟大学歯学部口腔病理学講座

依田浩子

Department of Pathology,
Faculty of Dentistry, Niigata University

Hiroko Ida

緒 言

歯の萌出は歯小囊の変化、歯質の形成、歯周組織の発育などにともなう様々な組織改造現象の結果成立する。その障害には全身的および局所的な種々の要因が複雑に関与していることが想定されているが、歯の萌出障害の多くは歯胚周囲組織の病的変化等の局所的要因によるもので、原因を除去することで萌出誘導が可能であることが臨床的には経験されている。しかし、現在まで、歯の萌出を妨げている機構に関する詳細な検討はなされておらず、臨床的におこなわれている萌出誘導処置の病理学的裏付けは十分ではなかった。そこで、本研究では歯の萌出障害の病理発生機序の解明を目的に、ヒトの萌出遅延歯歯冠周囲歯肉組織および歯牙腫の摘出材料、さらにマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）欠損による骨改造不全のために、歯の萌出障害や歯牙腫の形成をとともなう大理石骨病（op/op）マウスの下顎骨組織ならびにその歯胚をもちいて、とくに間質の改造現象に注目して、細胞外基質分子（ECM）の動態について病理組織学的、免疫組織化学的に検索し、歯の萌出障害機構の病理学的背景について検討した。

材料と方法

1. 萌出遅延歯被覆歯肉における免疫組織化学的検索

萌出遅延歯の歯冠被蓋歯肉61例、および歯の萌出前の正常歯肉組織17例、埋伏歯歯冠周囲組織12例について、ホルマリン固定パラフィン連続切片を作製し、HE染色のほか、テネイシン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、I, III, IV, V, VI型コラーゲン、ラミニンの各種ECMの免疫組織化学と種々の組織化学で検討した。

2. op/opマウスの歯の萌出障害に関する検索

生後1日齢から生後2年のop/opマウス、および同腹正常マウス、計88匹の下顎骨について組織学的検索をおこなった。op/opマウスの判定には、軟X線写真および各種臓器より抽出したRNAを逆転写反応によりcDNAを作製し、ポリメラーゼ連鎖反応によって増幅（RT-PCR）し、一本鎖DNA高次構造多型解析（SSCP）法をおこない、M-CSF遺伝子点突然変異を確認した。

さらに生後3日齢のop/opおよび同腹正常マウスの下顎第一臼歯歯胚、計103個を種々の条件で摘出し、7日間器官培養し、生体内での歯胚発育と比較検討した。

最後に、op/opマウスでの歯胚発育にとともなう歯槽骨改造機序をあきらかにするために、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ（TRAP）活性染色およびカテプシンK（CaK）免疫染色により、op/opマウス下顎骨における破骨細胞の動態を経時的に観察した。

結果と考察

1. 萌出遅延歯被覆歯肉における免疫組織化学的検索

萌出遅延歯歯冠被蓋歯肉組織を解析した結果、約1/3の症例は歯牙腫で、約半数の症例では歯冠周囲に粘液線維性過形成を呈する特徴的な組織像を示した。具体的には歯原性間葉組織由来の幼若なコラーゲン線維と粘液様間質の増生がみられ、その上方および周囲の歯肉組織には厚い線維化層が形成されていた。その線維化層はテネイシン強陽性を示したことより、同部には活発な改造現象が起きていることが示唆された（図1）。そこで、この粘液線維性組織増生を歯冠周囲粘液線維性過形成症（Pericoronal myxofibrous hyperplasia: PMH）という疾患概念に要約した。また、より限局性でエナメル上皮様細胞の増生と歯乳頭様間質よりなるエナメル上皮線維腫様の病変が約1/8の症例でみとめられた。これらは真の腫瘍ではなく過誤腫とみなされ、小児性エナメル上皮線維腫症（Infantile ameloblastic fibromatosis: IAF）として分離した（図2）。上記の三病変はいずれも周囲歯肉組織に活発な改造現象を惹起させており、とくに歯牙腫では、正常歯胚構成要素と比較してECM局在の多様性があり、これが歯胚発育分化の混乱と同調していることが確認された。そこでこれらの発育異常歯冠周囲組織の存在が歯の萌出を障害していることが示唆されたので、これらの三病変を真の腫瘍性病変とは区別して小児の歯の萌出期に特徴的な過誤腫性病変として総括し、歯冠周囲過誤腫（Pericoronal hamartomas）という新たな疾患概念を提唱した（表1）。

2. op/opマウスの歯の萌出障害に関する検索

大理石骨病 (op/op) マウスをもちいた一連の実験では、歯の萌出障害、形成異常および歯牙腫発生過程を経時的に観察することができた。すなわち下顎骨では、改造されない骨梁の侵入により適正なECMが配置した歯小囊組織が分断されるために切歯歯胚の発育は障害された。骨梁の侵入により分断された歯根端部の歯胚上皮塊は、おのおの歯原性間葉組織を誘導し、やがては娘歯胚と成長し生後62週齢では完成した歯牙腫様組織像を呈した (図3)。したがって、歯小囊相当部空間の物理的容積とそこに存在する適切なECMの配置が歯胚の成長に重要であることが判明した。また、歯牙腫の発生機序として歯胚上皮の分断化が必要であることも示唆された。また、op/opマウス歯胚を骨梁の併存しない条件で器官培

養すると正常な発育を示したことより、M-CSF欠損による歯胚発育障害は、骨梁の侵入という機械的刺激による二次的障害であることが確認された。さらに、下顎骨内での破骨細胞の動態を観察したところ、生後2週齢までは破骨細胞の出現は観察されなかったが、生後8週齢で歯胚周囲にTRAP/CaK陽性単核細胞が多数出現し、歯胚周囲にほぼ正常なECM構成の歯根膜組織が形成されていた。したがって、歯根膜組織の分化にともなってM-CSF非依存性に破骨細胞が誘導される環境が形成される可能性が示唆された。

以上の研究結果より、歯胚発育異常および歯の萌出障害に関わる局所的要因の一部は、ECM発現異常にともなう歯胚周囲組織の改造不全であることが明らかになり、歯の萌出誘導の歯科臨床処置の基礎的裏づけをなすことができた。

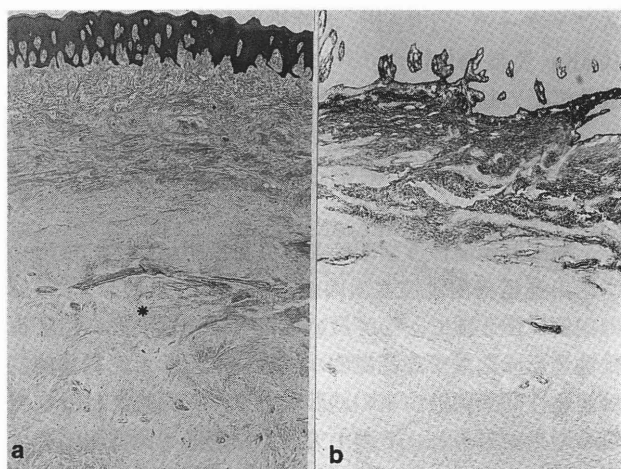


図1: PMHの組織像

a. HE染色, b. テネイシン免疫染色

歯肉粘膜下層に粘液線維性間質の増生がみとめられ (*), 上方の歯肉組織にはテネイシン免疫強陽性の線維化層が形成されている。



図2: IAFの組織像

エナメル上皮線維腫様組織の増生が限局性にみられる (矢頭)。

表1 病理診断名の新提案

歯冠周囲過誤腫 (Pericoronal hamartomas)

- I. 歯牙腫 (Odontoma)
- II. 歯冠周囲粘液線維性過形成症 (Pericoronal myxofibrous hyperplasia)
- III. 小児性エナメル上皮線維腫症 (Infantile ameloblastic fibromatosis)

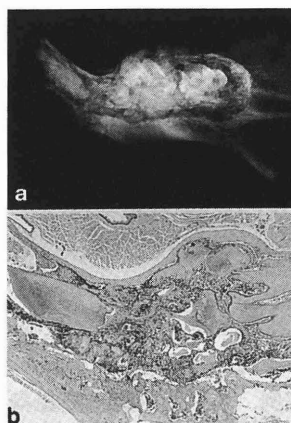


図3: 生後62週齢op/opマウスの下顎骨

a. 軟X線写真, b. HE染色

下顎切歯は萌出障害をおこしている。切歯歯根端部には周囲骨梁が侵入し、分断された歯胚組織はそれぞれ娘歯胚を形成して、完成した歯牙腫様構造を呈している。