

氏名 　　うつのみや　ひろこ
宇都宮　宏子
学位　　博　士（歯学）
学位記番号　新大院博（歯）第　31号
学位授与の日付　平成17年3月23日
学位授与の要件　学位規則第3条第3項該当
博士論文名　Extracellular matrix remodeling in oral submucous fibrosis
（口腔粘膜下線維症の進行と細胞外基質分子の発現様式の動態）

論文審査委員　主査　教授　朔　敬
副査　教授　齊　藤　力
教授　高　木　律　男

博士論文の要旨

【緒言】

口腔粘膜下線維症（OSF）は南アジアを中心にひろがる噛みタバコ習慣に関連して発生し、前癌状態とみなされている。組織学的には粘膜固有層から粘膜下層にかけての線維化による筋組織の変性、萎縮と上皮層の萎縮を特徴とする。臨床病理学的には、線維化に伴う弾性の消失が原因となる開口障害、および口腔癌の発症母地としての詳しい機序はいまだ解明されていない。その中で、同病変の線維化進行過程において細胞外基質（ECM）改造の動態が関与しているのではないかという仮説のもとに、その進行段階ごとのECM分子の局在・発現様式を組織化学的に決定し、それらの同病変への関与を検討した。

【材料と方法】

OSF 症例は、噛みタバコ習慣との関連の明らかな 40 例をスリランカ・ペラデニヤ大学歯学部口腔病理学講座の病理検査ファイルから抽出し、対照として新潟大学の同ファイルから正常頬粘膜をふくむ 10 例を無作為に抽出した。これらの症例のヘマトキシリンエオジン染色組織標本を再検鏡し、OSF の病期を分類し、ホルマリン固定パラフィン包埋材料から連続切片を作製し、8 種の細胞外基質分子の免疫組織化学と RNA ハイブリッド組織化学にもちいた。検討した細胞外基質分子は、テネイシン、パールカン、ファイブロネクチン、IV・III・I 型コラーゲン、ラミニン、およびエラスチンで、それぞれの抗体と RNA プローブを準備した。免疫組織化学は、高感度免疫ペルオキシダーゼ法をもちいて、ハイブリッド組織化学は、PCR 法による *in-vitro* 転写でジゴキシゲニン標識 RNA プローブを作製し、免疫アルカリフォスファターゼ法によって、それぞれ免疫およびハイブリッド産物を描出

した。さらに、エラスチン免疫組織化学の対照として、オルセイン・ギムザ染色ならびにゴモリ・アルデヒドフクシン染色をおこなった。病理組織学的病期分類とそれぞれの実験結果を対応させ、細胞外基質分子の代謝動態を検討した。

【結果】

病理組織学的に OSF は進行程度により初期、中期、後期の 3 期に分別された。初期では粘膜固有層の炎症が顕著で、粘液様基質を背景に慢性炎症性細胞の浸潤と後毛細管細静脈を中心とした血管増生が顕著に認められ、中期では、粘膜固有層の線維化が明瞭に認められるが筋層には及んでおらず、後期に達すると粘膜固有層の硝子化、筋線維組織の変性、萎縮が特徴としてみられる。免疫組織化学において、初期には、テネインの基底膜ゾーン帯状沈着、パールカン、ファイブロネクチンおよび III 型コラゲンの粘膜固有層・粘膜下層へのびまん性沈着がみられた。テネイン mRNA は上皮基底層細胞と上皮直下線維芽細胞に発現し、その他の免疫陽性分子の遺伝子は主として線維芽細胞に局在した。中期には、種々の程度の線維化をとまなう肉芽組織反応が上皮直下から筋層へひろがり、パールカン、ファイブロネクチン、III 型コラゲン陽性基質は不規則に筋束周囲におよんでいた。とりわけエラスチンは注目に値する動態を示し、初期にはあまりみられなかった陽性線維束が中期では著名に確認された。エラスチンの動態に関して、アルデヒドフクシン陽性反応等も免疫組織化学的結果と一致した。また、粘膜固有層相当部の上皮下には I 型コラゲンの沈着も開始し、いずれの細胞外基質分子も線維芽細胞による産生が確認された。後期では、上皮下の肉芽組織は細胞成分の減弱した成熟線維組織にほぼ置換されて、血管もきわめて減少した。同時に、上皮の萎縮性変化ならびに異型上皮化も顕著となった。免疫組織化学的には、中期に陽性をしめした分子はほぼ I 型コラゲンのみの優勢な単調な様相に変化し、それらの mRNA シグナルも減弱していた。

【考察】

以上の結果より、各 ECM の遺伝子発現は、免疫組織化学的陽性部の粘膜固有層および粘膜下層内の線維芽細胞に確認されたが、その発現強度は病変の進行に対応して ECM 分子ごとに異なっていたことから、ECM 分子発現の変動が病変の進行すなわち組織改造に深く関与していること、さらにこれら ECM 分子の局在発現様式を組織学的に明らかにすることが OSF の臨床的病期を的確に把握するのに有用であることが判明した。OSF の三病期に特徴的な細胞外基質の増減があり、その特徴から OSF の病理組織学的病期分類が可能であること、とくにエラスチンの変動はダイナミックで、アルデヒドフクシン染色等をもちいれば日常の診断業務でも OSF の進行程度を客観的に把握でき、早期治療に有用であることがしめされた。さらに、OSF とは非特異的な口腔粘膜炎の肉芽組織反応に他ならず、その進行が筋層に達することにより、筋線維の萎縮をまねき、弾性線維の消失とあいまって開口障害を生じる機序が明らかにされた。後期に特徴的にみられた硝子化では、線維芽細胞等の

間質細胞成分だけでなく血管も大幅に消失したので、血液循環の低下による低酸素状態が惹起されていることが示唆された。したがって噛みタバコ習慣による OSF に限らず、同様の肉芽組織反応の結果としての線維化による低酸素病態が口腔粘膜がん発症の背景として重要なことが判明した。

審査結果の要旨

口腔粘膜下線維症 (OSF) は、南アジア地域を中心に広がる噛みタバコ習慣を原因にして発症する特異な疾患で、初期には、口腔粘膜の上皮萎縮のための疼痛灼焼感による摂食障害、後期には、線維化の筋層進展による筋萎縮による開口障害をきたす。同時に、OSF の萎縮上皮を背景に口腔粘膜扁平上皮癌が発生するため、前癌状態のひとつとみなされている。しかしながら、OSF とは特殊な環境で発症する前癌状態であり、噛みタバコ習慣のない地域の口腔がん発症とは無関係とされてきたために、病態そのものの科学的検討は十分にはなされないままにきた。一方、わが国の口腔がんの発生は高齢化社会への移行とともに漸次増加傾向にあり、とくに表在性で多発・再発性の扁平上皮癌の増加が顕著となっている。これらの表在性癌の病理組織学的特徴の一つは背景としての粘膜の線維化であることが判明しつつある。すなわち、噛みタバコ習慣のない社会においても OSF 類似の状態が口腔がんの背景となっている可能性があるならば、線維化の最も顕著な例としての南アジア地域の OSF を病理学的に解析することは、わが国の口腔がんの発症要因を探究することに大きく寄与することが期待される。以上の背景から、OSF による開口障害ならびに発癌の発症機序を解明することを目的に本研究が計画された。その結果、本研究では OSF 病変の病期による病理組織学的特性を明確にし、各病期特異的な細胞外基質代謝状況を形態学的に把握することができた。すなわち、OSF の三病期に特徴的な細胞外基質の増減があり、その特徴から OSF の病理組織学的病期分類が可能であること、とくにエラスチンの変動はダイナミックで、アルデヒドフクシン染色等をもちいれば日常の診断業務でも OSF の進行程度を客観的に把握でき、早期治療に有用であることがしめされた。以上の結果から、同時に多くの細胞外基質の動態を解析することで、OSF だけにとどまらず、線維化を背景にした口腔がんの発症機序の解明にも貢献することが示唆されるため、この点に本研究の価値を認める。