

氏名	メイ シヤフリアディ Mei Syafriadi
学位	博士(歯学)
学位記番号	新大院博(歯)第46号
学位授与の日付	平成17年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Two-phase appearance of oral epithelial dysplasia resulting from focal proliferation of parabasal cells and apoptosis of prickle cells (傍基底細胞巢状増殖と棘細胞アポトーシスにより生じる口腔粘膜二層性異型上皮)
論文審査委員	主査 教授 朔 敬 副査 教授 齊藤 力 " 教授 林 孝文

博士論文の要旨

緒言

口腔粘膜癌は異型上皮、上皮内癌の境界病変をへて段階的に生じると信じられているが、これら境界病変には現在のところ明確な病理組織診断基準がなく、異型上皮の程度の三段階分類も主観的な判定に依存しているため、客観的な診断基準がもたれている。申請者らは臨床的に口腔粘膜白板症あるいは紅斑症として認識される粘膜病変を検討する過程で、上皮層下半層が基底細胞様細胞の単調増殖から、上半層が角化上皮層からなる特徴的な界面を形成する二層構造を有する異型上皮をみだし、これを二層性異型上皮と命名した。そこで、二層性異型上皮症例を収集し、その特徴的な組織像の形成機序を検討することを計画した。二層の界面には空胞細胞やリンパ球等の上皮内遊走細胞が出現していたことから、特徴的二層性像が上皮中間層細胞のアポトーシスによるものではないかという仮説を立て、これを証明するために組織化学的手法をもちいて検索したが、同時にこの特異な異型上皮を認識することの病理診断における意義も検討した。

材料と方法

症例は、新潟大学口腔病理検査ファイルから、15例の正常粘膜上皮、20例の過形成上皮、45例の異型上皮(軽度20例、中等度15例、高度ないし上皮内癌10例)、さらに30例の浸潤性扁平上皮癌(高分化型20例、低分化型10例)を抽出した。同症例の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、HE染色のほか、以下の組織化学的実験に供した。まず、アポトーシスは、terminal deoxynucleotidyl transferase (TDT)-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 法によって検出した。さらに、上皮内遊走細胞は、CD45RO、CD4、CD8、CD57、CD68、MHC class II、S-100蛋白質の酵素抗体法によって確定した。リンパ球等については、上皮層内と粘膜固有層あるいは腫瘍間質内の浸潤細胞を各症例につき単位面積あたりに測定し、それらの結果を病変ごとに集計して比較検討した。病変ごとの差の検定には One-way ANOVA 法をもちいて統計学的に処理した。

結果と考察

病理組織学的に二層性異型上皮をみいだした症例は中等度異型上皮と判定し、二層性が確認できないものの過形成上皮の範囲をこえている異型上皮は軽度に分類した。高度異型上皮は上皮内癌と同義とした。二層性異型上皮には基底細胞様細胞集団が巣状に増殖して短い滴状釘脚を散在性に形成するものから、滴状釘脚が肥大延長したものや上下二層の界面部に空胞細胞が多数出現したものまで亜型が存在した。しかし、基底細胞様細胞の単調な巣状増殖と基底細胞配列の消失は共通していた。TUNEL 陽性反応は、正常上皮では不明瞭、過形成上皮ではまれに上皮表層に出現した。異型上皮では、上皮中間層を中心に散在し、中等度異型上皮では上下二層の界面にもっとも多数出現した。上皮内癌および浸潤癌では TUNEL 陽性細胞数は大幅に減弱し、表層部または胞巣辺縁部にみとめられた。TUNEL 陽性細胞の出現部に一致して CD8 陽性 T リンパ球、CD57 陽性ナチュラルキラー細胞および CD68 陽性マクロファージが局在した。CD4 陽性 T リンパ球の上皮層内浸潤は中等度異型上皮でもっとも増加した。CD8 陽性 T リンパ球のそれは上皮異型度とともに上昇し、上皮内癌でもっとも多数となり、浸潤癌では減少した。粘膜固有層の細胞浸潤も同様の傾向であったが、T リンパ球数は上皮異型度と一致して増加し、上皮内癌でもっとも高度であった。いっぽう、CD68、S-100 蛋白質および MHC class II 各陽性マクロファージは軽度異型上皮でもっとも増数し、上皮異型度の上昇と反比例して減少した。これらの傾向は統計学的に有意な差異としてみとめられた。

以上の結果は、二層性異型上皮が下半層の基底細胞様細胞増殖と上半層の角化細胞にはさまれた棘細胞相当部細胞のアポトーシスによる減少によって、対比的な界面が生じた結果形成されることを示唆している。アポトーシスの発症機序は不明であるが、下半層からの増殖圧と上半層からの角質による硬化圧によるサンドイッチ現象、すなわち機械的ストレスをその引き金と想定している。リンパ球とマクロファージの上皮層内配置様式はこれらの細胞がアポトーシスを誘導し、アポトーシス細胞の処理に関与している可能性を示唆しているが、アポトーシス処理には上皮細胞自身の関与も示唆された。以上の結果は、二層性異型上皮の形成機序として当初の仮説で説明しうることをしめしている。これらの細胞反応現象は二層性異型上皮では細胞増殖性が腫瘍性にむかっていることを意味している。したがって、二層性異型上皮は真の異型上皮として上皮内癌移行の可能性が高い病変であることを病理診断学的に認識する必要がある。

審査結果の要旨

口腔粘膜癌の前癌病変として、異型上皮、上皮内癌が認知されているが、これら境界病変には現在のところ明確な病理組織診断基準がないので、それを確立するための生物学的根拠を探究するのが本論文の主旨である。申請者らは臨床的に口腔粘膜白板症・紅斑症とされた病変のうち、上皮下半層の基底細胞様細胞の単調増殖と上半層の角化上皮層で特徴的な界面を形成する二層構造を有する異型上皮をみだし、これを二層性異型上皮と命名した。これら二層性異型上皮の特徴的な組織像の形成機序を検討することを計画しているが、二層の界面には空胞細胞やリンパ球等の上皮内遊走細胞が出現していたことから、特徴的二層性像が上皮中間層細胞のアポトーシスによるものではないかという仮説をたて、これを証明するために組織化学的手法をもちいて検索すると同時に、この特異な異型上皮認識の病理診断における意義も検討している。

症例は、新潟大学口腔病理検査ファイルから、多数例の正常粘膜上皮、過形成上皮、異

型上皮（軽度、中等度、高度ないし上皮内癌）、さらに浸潤性扁平上皮癌（高分化型、低分化型）を抽出し、同症例の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、HE染色と組織化学的実験に供した。まず、アポトーシスは、TUNEL法によって検出し、上皮内遊走細胞は、リンパ球・マクロファージマーカーの酵素抗体法によって確定している。リンパ球等については、上皮層内と粘膜固有層あるいは腫瘍間質内の浸潤細胞を計測し、統計学的に有意差の検定をおこなっている。

その結果、病理組織学的に二層性異型上皮をみいだした症例は中等度異型上皮と判定し、二層性が確認できないものの過形成上皮の範囲をこえている異型上皮は軽度に分類している。二層性異型上皮にはいくつかの亜型が存在したが、基底細胞様細胞の単調な巣状増殖と基底細胞配列の消失は共通していたという。TUNEL陽性反応は、正常上皮では不明瞭、過形成上皮ではまれに上皮表層に出現したが、異型上皮では、上皮中間層を中心に散在し、中等度異型上皮では上下二層の界面にもっとも多数出現したという。上皮内癌および浸潤癌ではTUNEL陽性細胞数は大幅に減弱し、表層部または胞巣辺縁部にみとめられた。TUNEL陽性細胞の出現部に一致してCD8陽性Tリンパ球、CD57陽性ナチュラルキラー細胞およびCD68陽性マクロファージが局在すること、上皮内浸潤T細胞数は上皮異型度とともに上昇してCD4陽性Tリンパ球の上皮層内浸潤は中等度異型上皮で、CD8陽性Tリンパ球は上皮内癌でそれぞれもっとも上昇したという。

以上の結果から、二層性異型上皮が下半層の基底細胞様細胞増殖と上半層の角化細胞にはさまれた棘細胞相当部細胞のアポトーシスによる減少によって、対比的な界面が生じた結果形成されると示唆している。リンパ球とマクロファージの上皮層内配置様式はこれらの細胞がアポトーシスを誘導する可能性を示唆している。したがって、二層性異型上皮は真の異型上皮として上皮内癌移行の可能性が高い病変であることを病理診断学的に認識する必要があることを強調している。

すなわち、本研究によって、がん化のポテンシャルを有する異型上皮の特徴としての二層性組織像が初めて認識されるとともに、二層性の形成機序としてアポトーシスの機構が証明され、口腔粘膜悪性境界病変について新たな研究展開の方途を開拓したのみならず、病理診断という医療現場へ重要な指針を示したという点で、本研究の学位論文としての価値を認める。