

ふ り が な	く ん ど う す か り や ん く ま ー
氏 名	Kundu Sukalyan Kumar
学 位	博 士 (学 術)
学 位 記 番 号	新大院博 (学) 第 27 号
学位授与の日付	平成19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	Lymphatic involvement in the histopathogenesis of mucous retention cyst (粘液貯留嚢胞の病理組織発生機序へのリンパ管の関与)
論文審査委員	主査 教 授 朔 敬 副査 教 授 高 木 律 男 教 授 齋 藤 力

博士論文の要旨

【緒言】

口腔病理診断の日常業務のなかで遭遇する機会の多い疾患のひとつに粘液貯留嚢胞がある。粘液貯留嚢胞は大唾液腺にも発生するが、歯科領域で対象とするのは口腔粘膜の小唾液腺に発生するものが多数をしめる。口腔内では、口唇、口腔底、舌等の柔らかい口腔粘膜部に発生し、口蓋や歯肉等の可動性のない硬い粘膜では稀である。その病因は、主として外傷で、咬傷によることが多く、若年者に発生する傾向が明らかである。臨床病理学的にはよく性格づけされているにもかかわらず、治療法は外科的切除であり、再発することはあるにしても基本的には良性病変であり、その病理発生機構は唾液腺導管の損傷ということで概略説明できるので、研究対象とされることも少なく、詳細な組織発生機序については不詳のままであった。

しかし、粘液貯留嚢胞は歯科領域では頻度の高い病変であり、われわれ歯学研究に関与するものにはその病理組織発生機構を解明する責任がある。そこで、本論文では、口腔粘膜の外傷に続発する小唾液腺の機械的損傷において、実質をとりまく間質空間の脈管、とくにリンパ管がどのような傷害をうけ、そして組織再生にかかわっているのかを明らかにしたいと本研究を計画した。

【材料と方法】

新潟大学口腔病理検査ファイルから、2004年から2005年に診断された口唇の粘液貯留嚢胞23症例を抽出した。同症例の手術摘出材料ホルマリン固定パラフィン包埋材料から5ミクロン厚の連続切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色および過ヨウ素酸シッフ(PAS)、コロイド鉄、アルシアン青(pH2.5)の粘液組織化学と以下の分子の免疫組織化学をおこなった。免疫組織化学的には、マウス単クローン抗体D2-40をもちいてリンパ管内皮細胞を特異的に描出し、血管内皮細胞はCD31およびIV型コラゲンに対する抗体をもちいて対比させた。さらに、IgAおよびsecretory

component (SC)、IgG、フィブリン等の体液成分に対する抗体ももちいて、組織液あるいは嚢胞内および脈管内貯留液の性状を検索した。

【結果と考察】

粘液貯留嚢胞症例のヘマトキシリン・エオジン染色標本を病理組織学的に再評価して、同病変の成立過程が初期、中期、後期の三段階に区別された。この三期について、各種染色結果を対比検討しながら、リンパ管および体液動態を観察したところ、初期では、小唾液腺からアルシアン青・コロイド鉄・PAS 陽性粘液（唾液）が流出して、粘膜固有層から粘膜下層の組織間隙にびまん性に広がり、その結果、表面をおおう口腔粘膜上皮が伸展され、上皮釘脚が消失して扁平化した。病変辺縁部では、浮腫状の線維性結合組織のなかに D2-40 免疫陽性リンパ管が著明に拡張していた。リンパ管は CD31 および IV 型コラーゲンの免疫反応性は微弱で、それらの分子強陽性の血管とは明瞭に区別することができた。リンパ管腔内には、リンパ液にくわえて血液由来のフィブリン、免疫グロブリン、さらに唾液成分が同定されたので、それらの体液は浸出性炎症の産物とみなされた。したがって、混成の組織浸出液がリンパ管内に受動的に輸入されて貯留した結果、リンパ管が拡張したことが判明した。流出粘液は組織間隙に貯留して組織破壊をきたして炎症を惹起させながらリンパ管内に吸収されていくことが明らかになった。中期では、粘液貯留域がやや限局化して、粘液貯留巣が認識され、その中には少数のマクロファージとリンパ球を浮遊させていた。拡張したリンパ管は破裂し、リンパ管壁の断片が粘液貯留巣辺縁部に圧平、繫留されているのがしばしばみとめられた。したがって、病変辺縁部のリンパ管は流出粘液の拡大を阻止していること、すなわち、リンパ管が病変の初期分画機構に関与している可能性が示唆された。後期では、粘液貯留巣の周囲に肉芽組織からなる堤防様構造が形成されて嚢胞壁様を呈した。この嚢胞壁様肉芽組織には、多数の幼若血管が誘導されて粘液貯留腔に対して放射状に配置していた。血管内皮細胞は単球から分化するものが大部分をしめるとみなされた。また、後期の嚢胞壁様肉芽組織にはリンパ管は全く誘導されていなかったもので、肉芽組織の形成と成熟の過程にはリンパ管は関与しないものと推測された。

本研究で、粘液貯留嚢胞の病理組織発生過程にリンパ管が関与していることを初めて明らかにした。本研究でもちいたもっとも重要な手技は D2-40 抗体による免疫組織化学であった。この方法により安定してリンパ管を描出することが可能になった。かつては、リンパ管は血管染色の結果から除外判定的に同定するか、電子顕微鏡的に同定せざるをえなかったが、近年 D2-40 抗体が導入されたので高精度にリンパ管の同定が可能となった効用が大きいことが確認された。この抗体によって口腔領域の病変におけるリンパ管の動態が検討されたのは本研究が最初である。

以上の結果から、これまで注目されたことのなかったリンパ管の粘液貯留嚢胞の形成機序への関与の機構が判明した。さらに肉芽組織形成過程へのリンパ管の非関与も初めて明らかにされた。

審査結果の要旨

歯科診療のなかで遭遇する機会の多い疾患のひとつに口腔粘膜の粘液貯留嚢胞がある。粘液貯留嚢胞は臨床病理学的理解にはよく理解されているとされるものの、その

詳細な組織発生機序は意外にも不詳な部分が多い。それは、粘液貯留嚢胞の治療は比較的単純な外科的切除術によりほぼ治癒するし、基本的には良性病変であり、疾患そのものに注目されることがなく、研究対象とみなされなかったからである。しかし、Kundu は症例としては頻度の高い本疾患に関心をもち、病理組織学的に観察を深めて、粘液流出による組織破壊とその肉芽形成範囲の限局化という現象が炎症反応の一般原則に敷衍できる可能性を予測したという。この疾患成立過程に脈管、とくにリンパ管が粘液貯留の成立機序そのものについてだけでなく、治癒過程にも関与しているとの仮説のものに、Kundu の研究は計画されている。

材料には、口唇の粘液貯留嚢胞 23 症例の手術摘出材料ホルマリン固定パラフィン連続切片によって、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色および過ヨウ素酸シッフ (PAS)、コロイド鉄、アルシアン青 (pH2.5) の粘液組織化学をおこなっている。免疫組織化学的には、マウス単クローン抗体 D2-40 をもちいてリンパ管内皮細胞を特異的に描出し、血管内皮細胞は CD31 および IV 型コラゲンに対する抗体をもちいて結果を対比させた。さらに、IgA および secretory component (SC)、IgG、フィブリン等の体液成分に対する抗体ももちいて、組織液あるいは嚢胞および脈管貯留液の性状を検索している。

その結果、粘液貯留嚢胞の成立過程を病理組織学的に初期、中期、後期の三段階に区別できたという。この三期について、各種染色結果を対比検討しながら、リンパ管および体液動態を観察したところ、初期では、小唾液腺から粘液（唾液）が流出して、粘膜固有層から粘膜下層の組織間隙にびまん性に広がり、辺縁部では、D2-40 免疫陽性リンパ管が著明に拡張していたのを発見している。リンパ管は D2-40 抗体によって血管とは明瞭に区別することができたという。リンパ管腔内には、リンパ液にくわえて唾液成分ほかの混成の組織浸出液が同定されたので、リンパ管内に受動的に輸入されて貯留した浸出液によってリンパ管が拡張したと判定している。中期では、拡張したリンパ管が破裂してリンパ管壁の断片が粘液貯留巣辺縁部に繫留されている所見からリンパ管が病変の初期分画機構に関与している可能性を示唆している。後期では、粘液貯留巣の周囲に堤防様肉芽組織が形成されて嚢胞壁様を呈したという。この嚢胞壁様肉芽組織には、血管は誘導されるもののリンパ管は全くみいだされなかったので、肉芽組織の形成と成熟の過程にはリンパ管は関与しないものと推測された。

本研究で、粘液貯留嚢胞の病理組織発生過程にリンパ管が関与していることが初めて明らかにされた。本研究のもっとも重要な技法は D2-40 抗体による免疫組織化学であった。この方法により安定してリンパ管を描出することが可能であった。リンパ管は、かつては血管染色の結果から除外判定的に同定するか、電子顕微鏡に依存せざるをえなかったが、いずれも実用的ではなかった。近年 D2-40 抗体が導入されたので高精度にリンパ管の同定が可能となった効用は大きい。口腔領域の病変でリンパ管をこの抗体によって同定したのはこの研究が初めてであるという。

以上の結果から、これまで注目されたことのなかったリンパ管の粘液貯留嚢胞の形成機序への関与の機構が D2-40 の免疫組織化学によって判明し、さらに肉芽組織形成過程へのリンパ管の非関与も初めて明らかにされた。

すなわち、本研究によって粘液貯留嚢胞の病理組織発生機序に新たな機構が発見され、同疾患の理解が深まったという点で、本研究の学位論文としての価値をみとめる。