

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者

磯村 まどか

論文題目

歯原性病変におけるメラノサイトの発現について

I. 緒言

メラノサイトは口腔粘膜などの上皮組織に広く認められる神経堤由来の細胞であり、一般的に骨内にみられることはない。一方で、顎骨内に発生した歯原性病変にメラニン色素の沈着が認められたという報告があるが、その傾向や原因、意義についてはほとんど明らかになっていない。そこで、メラノサイトの発現およびメラニン沈着から歯原性病変の組織発生を考察することとした。

実験1では、エナメル上皮腫、歯根嚢胞、歯原性角化嚢胞(OKC)のメラノサイトの発現およびメラニン沈着を病理組織学的に検索した。

実験2では、実験1の結果を基にOKCの症例数を増やし、より詳細な検討を行った。

II. 対象および方法

実験1：歯原性病変におけるメラノサイトの発現について

エナメル上皮腫、歯根嚢胞およびOKC各30症例を使用した。

これまでに、OKCにおけるメラニン沈着は若年者に多く、全て30歳未満であったという報告があり、年齢によりメラニン沈着やメラノサイトの発現の傾向が異なる可能性を考察し、各疾患の症例を30歳未満の若年者群と30歳以上の中高齢者群に区分した。

エナメル上皮腫、歯根嚢胞、OKCの若年者群：中高齢者群の症例数はそれ

ぞれ6例：24例、2例：28例、7例：23例であった。

シュモール反応染色を用いてメラニン沈着の有無を確認した。また、メラノサイトを検索するために Melan-A および HMB45 免疫染色を行った。

実験2：歯原性角化嚢胞（非症候群性および基底細胞母斑症候群）におけるメラノサイトの発現とその組織発生について

非症候群性のもの(SPO) 88症例、および基底細胞母斑症候群の一症状として生じたもの(BCNS) 22症例の、合計110症例のOKCを使用した。

年齢による分類では、若年者群は54例、中高齢者群は56例であった。

実験1と同様にシュモール反応染色によりメラニン沈着を確認した。また、メラノサイトを検索するために Melan-A および HMB45 免疫染色を行い、陽性像が確認された症例では1,000基底細胞あたりの陽性細胞数を計測した。加えて、細胞増殖のマーカーである Ki-67 と、細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に関連するタンパクである EGFR の免疫染色を行った。Ki-67 染色では、陽性細胞率を算出し、EGFR 免疫染色では、上皮の染色される範囲が狭いものから広いものへスコア1～4の4段階でスコアリングを行った。

実験1、2はともに愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を得て実施し

た (承認番号 467)。

III. 結 果

実験 1

シュモール反応染色においてエナメル上皮腫および歯根嚢胞では陽性反応は認められず、OKC では陽性像が確認された。OKC におけるシュモール反応陽性率は 26.7%で、若年者群では 85.7%、中高齢者群では 8.7%が陽性反応を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

Melan-A 免疫染色において、エナメル上皮腫では 1 例に陽性像が確認された。

歯根嚢胞では、すべての症例で Melan-A 陽性反応はみられなかった。

OKC の Melan-A 陽性率は 30.0%で、エナメル上皮腫と比較して OKC は陽性率が有意に高かった。OKC の若年者群では 85.7%、中高齢者群では 13.0%が陽性像を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

エナメル上皮腫の HMB45 陽性率は 10.0%であった。このうち若年者群は 33.3%、中高齢者群は 4.17%で、中高齢者群と比較して若年者群において有意に高率であった。

歯根嚢胞では、すべての症例で HMB45 陽性反応はみられなかった。

OKC では 13.3% で HMB45 陽性像が確認され、エナメル上皮腫と比較して OKC の HMB45 陽性率は高い傾向がみられた。OKC の若年者群では 42.9%、中高齢者群では 4.3% が HMB45 陽性像を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

実験 2

シュモール反応染色では OKC110 症例の 26.4% で陽性反応が確認され、このうち SPO は 25.0%、BCNS は 31.8% であり、BCNS で高い傾向がみられた。若年者群では 46.3%、中高齢者群では 7.1% がシュモール反応陽性像を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

OKC の Melan-A 免疫染色では 30.0% で陽性像が確認され、このうち SPO は 27.3%、BCNS は 40.9% であり、BCNS で高い傾向が見られた。OKC の若年者群では 48.1%、中高齢者群では 12.5% が Melan-A 陽性像を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

SPO と BCNS の 1,000 細胞あたりの Melan-A 陽性細胞数の平均値は、それぞれ 4.95 個と 5.22 個であり BCNS で多い傾向が見られた。Melan-A 陽性の若年者群と中高齢者群の陽性細胞数の平均値はそれぞれ 17.36 個と 7.63 個であり、中高齢者群と比較して若年者群で有意に多数であった。

OKC の HMB45 免疫染色では 25.5% で陽性像が確認され、このうち SPO は

19.3%、BCNSは50.0%であり、BCNSで高い傾向が見られた。OKCの若年者群では44.4%、中高齢者群では7.1%が陽性像を示し、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率であった。

SPOとBCNSの1,000細胞あたりのHMB45陽性細胞数の平均値は、それぞれ1.53個と2.95個でありBCNSで多い傾向がみられた。また、OKCの若年者群と中高齢者群の陽性細胞数の平均値はそれぞれ7.43個と4.71個であり、若年者群の方が高い傾向がみられた。

Ki-67およびEGFR免疫染色ではOKCの全症例で陽性像が認められた。Ki-67免疫染色のSPOとBCNSの陽性細胞率の平均値はそれぞれ6.16%と7.28%であり、BCNSがわずかに高い傾向を示した。年齢による比較では若年者群が7.14%、中高齢者群が5.85%であり、若年者群で高い傾向が認められた。EGFR免疫染色のSPOとBCNSのスコアリングの平均値はそれぞれ2.53と3.36であり、SPOと比較してBCNSは有意に高い値を示した。年齢による比較では若年者群が3.12、中高齢者群が2.46であり若年者群が高い傾向を示した。

IV. 考 察

歯根嚢胞はMalassezの上皮遺残に由来する炎症性の嚢胞である。これまでに、Malassezの上皮遺残にメラノサイトはみられなかったという報告が

あり、本実験1の結果と整合性があると考えられた。

エナメル上皮腫ではメラニン沈着は認められなかったものの、メラノサイトは確認された。これは、エナメル上皮腫にはメラノサイトは存在するが、成熟したメラノソームがないことを意味しており、腫瘍性病変においては、メラノサイトの成熟が抑制されることが考えられた。また、ヒトの歯胚においてメラノサイトが存在するとの報告があり、石灰化開始以前の歯胚上皮が由来となるエナメル上皮腫には少数のメラノサイトが存在しても矛盾しないと考えられた。

OKCではメラニン沈着とメラノサイトが共に確認され、エナメル上皮腫と比較してメラノサイトが有意に高率に存在した。エナメル上皮腫もOKCも同様な時期の歯原性上皮由来であるが、この違いから、腫瘍性病変と嚢胞性病変ではメラノサイトの存在が異なる可能性が考えられた。

OKCの中高齢者群と比較して若年者群のメラノサイトおよびメラニン沈着は有意に高率であった。よって、OKCは発症年齢により発生起源が異なる可能性が考えられた。

実験2においても実験1と同様にOKCのシュモール反応染色、Melan-AおよびHMB45免疫染色の全てにおいて、中高齢者群と比較して若年者群で有意に高率に陽性像が認められた。OKCは硬組織の形成が始まる前の歯の原基、歯原性上皮、歯堤もしくはその遺残などに由来すると考えられている。メ

メラノサイトが神経堤細胞を原基として生じ、歯胚の石灰化開始以前に歯胚周囲結合組織に達しているという報告に注目すると、メラノサイトの発現およびメラニン沈着が高率に認められた若年者群の上皮組織は、この時期のメラノサイトを含む神経堤由来の細胞である可能性が高いと考えられた。一方、メラノサイトの発現およびメラニン沈着が少なかった中高齢者群のOKCの裏装上皮はこれら以外の、メラノサイトを含まない歯の萌出後のHertwigの上皮鞘やMalassezの上皮遺残が由来となることが示唆された。

また、Ki-67とEGFR免疫染色の結果では、SPOよりもBCNSの方が、また、中高齢者よりも若年者のほうが裏装上皮の増殖能が高いことが示された。これは、BCNSは多発性で再発が多く、若年者に多いという臨床所見と一致していた。

V. まとめ

本実験の結果より、エナメル上皮腫と歯根嚢胞と歯原性角化嚢胞の発生起源が異なることが示唆された。エナメル上皮腫は石灰化開始以前の歯胚上皮に、歯根嚢胞はMalassezの上皮遺残に由来すると考えられた。歯原性角化嚢胞では、若年者と中高齢者の発生起源が異なる可能性が示された。また、歯原性角化嚢胞の若年者は歯胚の石灰化開始以前のメラノサイトを含む神経堤由来の細胞が、中高齢者はメラノサイトを含まない歯の萌出後のHertwigの上皮鞘やMalassezの上皮遺残が由来となることが示唆された。

歯原性病変におけるメラノサイトの発現およびメラニン沈着の臨床的意義は不明であるが、これらを基に歯原性病変の発生起源を考えることは歯原性病変の分類、ひいては診断・治療に寄与するものと考えられた。