



Title	口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討
Author(s)	太田, 尚克
Citation	北海道歯学雑誌, 38(2), 195-202
Issue Date	2018-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68805
Type	journal article
File Information	38_02_09_Ota.pdf



原 著

口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討

太田 尚克

抄 録：口腔扁平苔癬（以下OLP）は炎症を伴う難治性の口腔白色病変で、稀に扁平上皮癌への悪性転化がおり問題となる。OLPの誘因は機械的刺激や歯科材料などが知られており、上皮下のリンパ球浸潤が上皮基底細胞に影響を及ぼしOLPが生じると考えられているが、正確な病因は未だ明らかではない。また、OLPの癌化の機序にも諸説あり、未だに統一した見解は得られていない。本研究では、OLPの癌化の解明及び癌化予測因子を同定することを目的として研究を行った。1995年から2008年までの14年間に北海道大学病院を受診し、病理組織学的にOLPと診断された125例のうち54例を対象とし、臨床的背景因子（年齢、性別、発生部位等）及び、免疫組織学的検討を行った。上皮炎症細胞について抗CD3、抗CD8、抗CD20抗体、上皮内樹状細胞は抗CD68抗体を用いて免疫組織学的に検索を行い、抗p53、Ki-67及び抗podoplanin抗体を用いて上皮の性状を検討した。54例のうち悪性転化した症例は3例であった。癌化した3例を癌化群、癌化しなかった51例を対照群とし検討を行った。臨床的背景因子では年齢、男女比に差はなかったが、発生部位において対照群では頬粘膜に好発することに対し、癌化群では舌に多くみられ、舌に生じたOLPでは、他部位に比べ癌化する傾向が高いことが示された。次に、癌化群3例と対照群51例を用いて病理組織学的に比較した。上皮下リンパ球は、CD20陽性細胞は少なくCD3陽性細胞が主体で、CD8陽性細胞が比較的多かった。CD68陽性細胞は上皮内に散在性に認められた。これら炎症に関連した細胞数や割合は、両群間に有意差が認められなかった。p53陽性細胞及びKi-67陽性細胞は癌化群で軽度増加しているものの、その陽性率に有意差は認められなかった。podoplanin陽性細胞は癌化群で有意に多く（ $p<0.05$ ）、その分布にも差が認められた。podoplaninは癌化の初期には癌幹細胞が出現していると考えられることから、将来的に癌化するOLPではKi-67及びp53陽性細胞などの悪性化マーカーの発現に差の認められない段階でも、podoplaninが癌化の予測因子となりえることが示唆された。

キーワード：口腔扁平苔癬、悪性転化、podoplanin

緒 言

口腔扁平苔癬（以下OLP）は、口腔粘膜の白色レース状、わずかに隆起、時に丘疹状を示す原因不明の慢性炎症性病変であり、Andreasenらにより、丘疹型、網状型、斑状型、びらん（潰瘍）型および水疱型に細分類される¹⁾。病変はしばしば両側性・対称性に生じ、頬粘膜、歯肉、舌に好発する。病理組織学的には、表層の過角化症、上皮突起の鋸歯状化、上皮基底層直下のリンパ球の帯状浸潤と、それに伴う基底細胞の液化変性や上皮層下部あるいは上皮下結合組織上部のCivatte bodyの出現が特徴的な所見とされている²⁾。OLPの病因は、細胞性免疫機構の異常が関与していることが推測されており、薬物、歯科用材料、機械的刺激、ウイルスなどが原因と考えられている。OLPの多くは慢性的な経過をたどり、副腎皮質ホルモン軟膏やビ

タミンA製剤による対症療法が行われる。またOLPは口腔潜在性悪性病変と考えられており、その機序にはいくつかの仮説が存在する。一つは、OLPの原因と考えられている上皮直下の炎症細胞や上皮内の樹状細胞などの炎症細胞浸潤の量的あるいは質的な違いが癌化に関与するという説である。他には、これらの炎症細胞による刺激が上皮基底細胞に何らかの器質的変化を惹起し、それによって基底細胞が癌化へと誘導される説が考えられているものの、正確な癌化の機序は未だに不明である。

そこで今回我々はOLPについて癌化の解明及び癌化予測因子を同定することを目的に研究を行った。臨床的背景因子（年齢、性別、発生部位等）及び、免疫組織学的検討を行い、上皮直下のリンパ球の比率及び上皮内樹状細胞の数、上皮細胞におけるp53、Ki-67、podoplaninの3つのタンパク質の発現について検討を行った。

材料及び方法

- 1) 対象：北海道大学病院口腔外科を受診し、臨床的又は病理組織学的に口腔扁平苔癬と診断された症例のうち54症例を用い、6年以上の経過観察を経ても癌化しなかった症例を対照群、経過観察中に癌化した症例を癌化群とした。
- 2) 検討項目：臨床的背景因子として、年齢、性別、発生部位を検討した。また癌化群では癌化までの期間について検討した。また、上皮直下のリンパ球及び上皮内の樹状細胞などの炎症に関与する細胞と、上皮細胞の性状について免疫組織学的に比較検討を行った。
- 3) 免疫染色：免疫染色は、通法に従いパラフィン包埋した組織から薄切切片を作成し、脱パラ後、TEバッファー(Tris/EDTA溶液)を用いて加熱処理し抗原の賦活化を行った。3% H_2O_2 で5分間反応させ、内因性ペルオキシダーゼを除去し、一次抗体として抗CD3抗体(PS1, ニチレイ社)、抗CD8抗体(C8/144B, ニチレイ社)、抗CD20抗体(L26, ニチレイ社)抗CD68抗体(PG-M1, ニチレイ社)、抗p53抗体(DO-7, ニチレイ社)を未希釈で用いた。Ki-67抗体(MIB-1, DAKO社)及び抗podoplanin抗体(D2-40, DAKO社)は100倍に希釈して用いた。次にペルオキシダーゼ標識抗マウスIgG抗体を二次抗体とし室温で反応させ、3,3'-Diaminobenzidine (DAB) にて発色させ、ヘマトキシリンにて核染色を行った。
- 4) 陽性細胞の評価：陽性細胞数の評価は、強拡大3視野中の陽性細胞数を平均化した。上皮直下のCD3陽性Tリンパ球及びCD20陽性Bリンパ球を全リンパ球とし、Tリンパ球およびBリンパ球の割合を求めた。またTリンパ球のうち、CD8陽性細胞となる細胞障害性Tリンパ球の割合を求めた。CD68陽性樹状細胞は上皮内の陽性細胞の数を数えた。上皮細胞におけるp53, Ki-67, podoplanin陽性細胞は、基底細胞を含む視野にて検鏡し陽性細胞率を算出した。また、podoplaninは陽性細胞の分布はKawaguchiらの方法に従って評価した。これは、上皮内にpodoplanin陽性細胞がみられないものをスコア0、陽性細胞がみられるものの基底細胞に限局しているものをスコア1とする。これに対し、基底細胞以外の陽性細胞を陽性細胞巣とし、陽性細胞巣が1つものをスコア2、2つあるいは3つのものをスコア3、4つ以上のものをスコア4とする。陽性細胞巣がみられないもの(スコア0・1)は陰性、陽性細胞巣が一つ以上みられるもの(スコア2・3・4)は陽性とする方法である³⁾。
- 5) 統計：統計学的手法は、群間の有意差にMann-WhitneyのU検定とピアソンのカイ二乗検定を用い、 $p<0.05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. 臨床的背景因子の検討(年齢、性別、発生部位、癌化までの期間)

対象症例54例中3例に癌化が認められた。対照群51例は、年齢が27歳から77歳(中央値59歳)、性別は女性が36例男性が15例と女性が多く、好発部位は頬粘膜が39例(76%)と最も多く、歯肉7例(13%)、舌4例(8%)と続いた。一方、癌化群3例は、すべて女性で、年齢は62歳、69歳、73歳、発生部位は頬粘膜が1例、舌が2例であった。また、癌化までの期間は2年が2例、5年が1例であった(表1)。両群を比較検討したところ、年齢、男女比に統計学的に有意な差は認められなかったが、発生部位は、対照群では頬粘膜に多く発生することに対し、癌化群では舌に発生したOLPが癌化する傾向が認められ、統計学的にも有意差が認められた(表2)。

2. 病理組織学的所見

HE染色像は、対照群、癌化群ともに、表面を被覆する粘膜上皮は軽度角化亢進及び肥厚しており、一部の症例では上皮突起が鋸歯状に伸長し、上皮直下にリンパ球を主体とした帯状浸潤が認められた。また、基底細胞の一部に融解変性像が認められた。癌化群においても上皮細胞に

表1 癌化群の詳細

	年齢	性別	発生部位	癌化までの期間
1	62	女性	頬粘膜	2年
2	73	女性	舌	2年
3	69	女性	舌	5年

癌化までの期間は平均3年と過去の報告と矛盾がなかった。

表2 臨床的背景因子の比較

	対照群 (n=51)	癌化群 (n=3)	P値
年齢 (中央値)	27-77 (59)	62-73 (69)	>0.05
性別			
男性	15	0	>0.05
女性	36	3	
発生部位			
頬粘膜	39	1	<0.05
歯肉	7	0	
舌	4	2	
口唇	1	0	

性別、年齢に差は認められなかったが、発生部位では、癌化群が頬粘膜以外に発生した傾向が認められた。

明らかな腫瘍性異型は認められず、病理組織学的には対照群、癌化群に差は認められなかった（図1）。

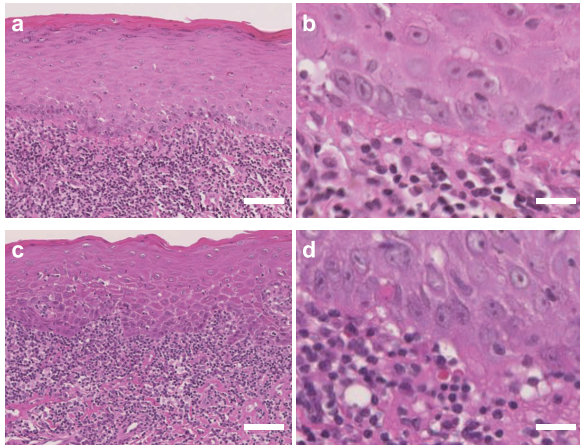


図1 病理組織像（HE染色）

対照群のHE標本弱拡大（a）及び強拡大（b）と癌化群のHE標本の弱拡大（c）及び強拡大（d）。両群共に上皮直下にリンパ球を主体とした帯状浸潤が認められた。上皮細胞に明らかな腫瘍性異型は認められなかった。

バー、a, c: 100 μ m, b, d: 25 μ m

3. 免疫組織学的検討

上皮直下のリンパ球について検討を行ったところ、対照群および癌化群どちらも浸潤リンパ球はCD3陽性Tリンパ球が主体（約80%）で（図2、表3）、CD20陽性Bリンパ球は少数（約10~20%）であり（図3、表4）、その割合に有意な差は認められなかった。また、Tリンパ球のう

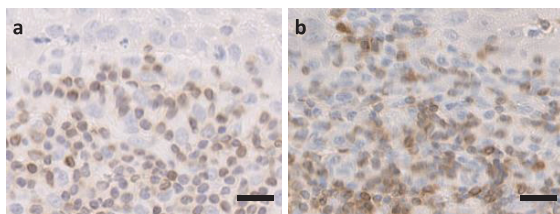
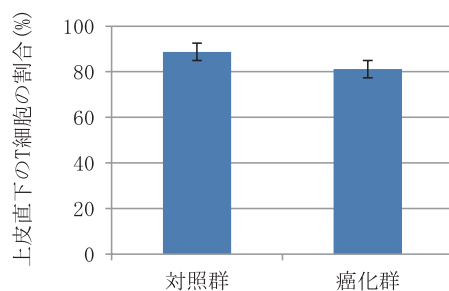


図2 病理組織像（CD3免疫染色）

CD3免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮直下浸潤リンパ球はCD3陽性Tリンパ球が主体であり、2群に差は認められなかった。

バー、a, b: 25 μ m

表3 リンパ球のうちT細胞の割合
(CD3/CD3+CD20)



ち、CD8陽性となる細胞傷害性Tリンパ球（CTL）は両群ともに比較的多かった（約60%）が（図4、表5）、両者に有意な差は認められなかった。上皮内におけるCD68陽性樹状細胞は対照群、癌化群どちらも散在性に認められ、両者の数に有意な差は認められなかった（図5、表6）。

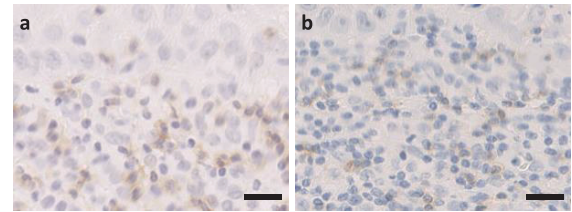


図3 病理組織像（CD20免疫染色）

CD20免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮直下浸潤リンパ球はCD20陽性Bリンパ球の数は少なく、2群に差は認められなかった。

バー、a, b: 25 μ m

表4 全リンパ球のうちB細胞の割合
(CD20/CD3+CD20)

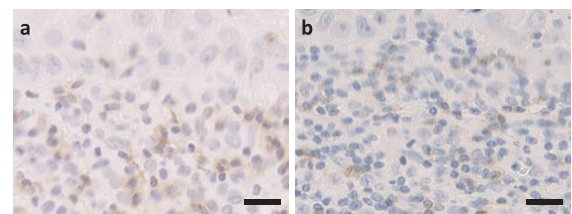
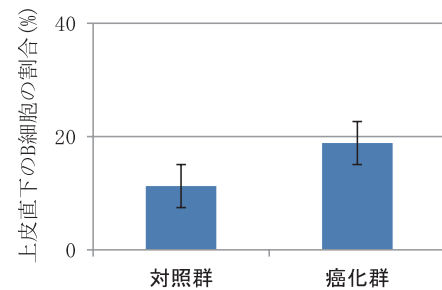
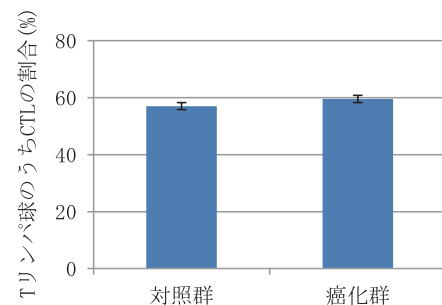


図4 病理組織像（CD8免疫染色）

CD8免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮直下浸潤リンパ球はCD8陽性細胞傷害性T細胞が比較的多くを占め、2群に差は認められなかった。

バー、a, b: 25 μ m

表5 Tリンパ球のうち細胞障害性Tリンパ球（CTL）の割合
(CD8/CD3)



上皮細胞におけるp53陽性細胞は、対照群、癌化群ともに上皮基底層に局限して認められ（図6、表7）、癌化群では対照群に比べ陽性細胞が多い傾向が認められたが、両群間に有意な差はなかった。Ki-67陽性細胞も対照群、癌化群ともに基底層に局限して認められ（図7、表8）、癌化群にやや陽性細胞が多い傾向が認められたが、有意な差

は認められなかった。podoplanin陽性細胞は、対照群51例中33例、癌化群3例中3例に認められた。podoplanin陽性細胞が認められた対照群33例、癌化群3例の陽性細胞数の個数を比較検討したところ、癌化群では陽性群に比べ有意に陽性細胞が多かった（ $p<0.05$ ）（図8、表9）。

またpodoplanin陽性細胞の分布をKawaguchiらによる

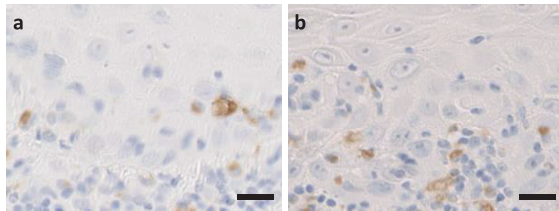


図5 病理組織像（CD68免疫染色）

CD68免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮内におけるCD68陽性樹状細胞は散在性に認められ、2群に差は認められなかった。

バー、a、b：25 μ m

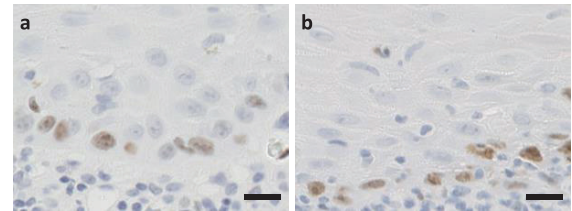
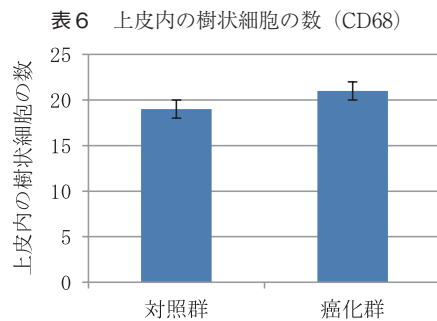


図7 病理組織像（Ki-67免疫染色）

Ki-67免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮内におけるKi-67陽性細胞は基底層に認められ、2群に差は認められなかった。

バー、a、b：25 μ m

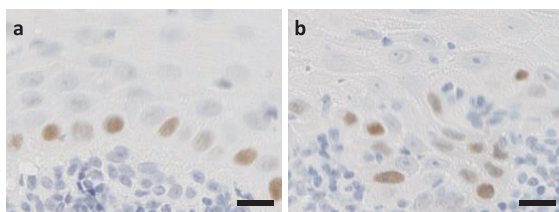
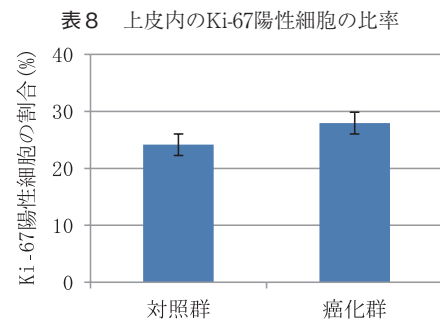


図6 病理組織像（p53免疫染色）

p53免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮内におけるp53陽性細胞は基底層に認められ、2群に差は認められなかった。

バー、a、b：25 μ m

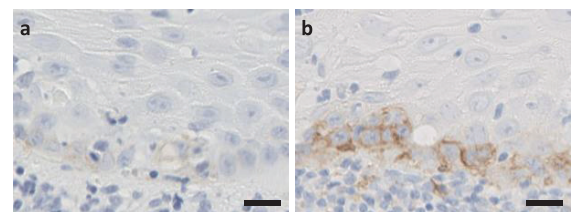
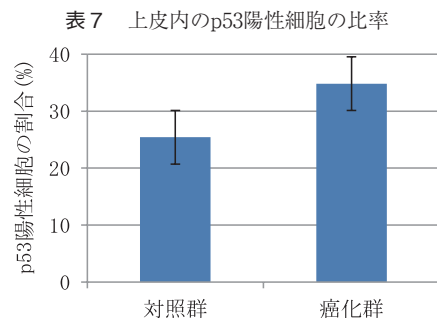
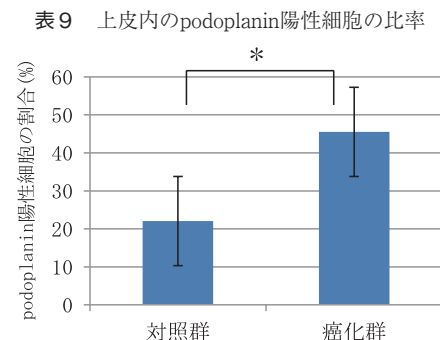


図8 病理組織像（podoplanin免疫染色）

podoplanin免疫染色における対照群（a）及び癌化群（b）。上皮内におけるpodoplanin陽性細胞は基底層に認められ、癌化群の陽性細胞数は対照群と比べ有意に高かった。

バー、a、b：25 μ m



podoplanin発現スコア（図9）を用いて検討した。対照群の陽性細胞51例のうち、陰性は38例（スコア0は18例、スコア1は20例）、陽性は13例（スコア2は11例、スコア3は2例）であった。癌化群はすべて陽性で、スコア2が1例、スコア3が2例であった。これらを比較検討したところ、癌化群ではpodoplanin発現スコアが有意に高かった（ $p<0.05$ ）（表10）。

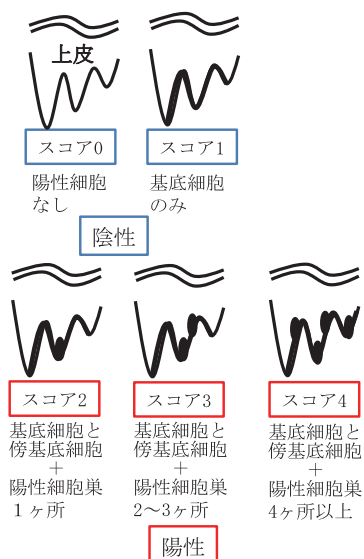


図9 podoplanin発現スコアのモデル（上皮内のpodoplanin陽性細胞の分布の評価）

Kawaguchiらはpodoplanin発現スコアを定義した。スコア0-1が陰性、スコア2-4を陽性とし、スコアが高いほど癌化するリスクが高いことを示す。

* : $p<0.05$

表10 podoplanin発現スコア

	スコア	対照群	癌化群
陰性 (n=38)	0	18	0
	1	20	0
陽性 (n=16)	2	11	1
	3	2	2
陽性率		25%	100%

*

podoplanin陽性細胞の局在をKawaguchiらの方法（図9）に従って検索したところ、癌化群では癌化するリスクが対照群に比べ有意に高かった。

* : $p<0.05$

考 察

本研究では、OLPの癌化の解明及び癌化予測因子の同定について検討を行い、podoplanin発現細胞が増加している症例、さらに基底細胞から上層にかけて陽性細胞を認めるOLPは癌化する可能性が高いことが示された。OLPの悪性化の診断根拠には、1）先行する炎症性病変が確実に

OLPであること、2）その病変の一部の上皮より悪性化がみられること、3）OLPと白板症が同時に存在しないこと、以上3点を臨床的ならびに病理組織像で確認する必要があるとされている^{4, 5)}。今回の検討した癌化群症例は上記の条件をすべて満たしている。

OLPが癌化するまでの期間は、平均して4～5年と報告されているが^{6, 7)}、我々の症例では平均して3年であり、これも同様に症例数が少ないことに起因する誤差範囲内と考えられた。今回検討した症例では、OLPは頬粘膜に多く発生し、過去の報告に矛盾しない結果であった¹⁾。癌化群3例のうち、頬粘膜は1例のみで、2例は舌に発生した。舌に生じたOLP13例のうち2例が癌化しており、他部位に比べ癌化する傾向が高いことが示され、過去の報告に矛盾しない結果であった⁸⁾。このことから、舌のOLPは十分な経過観察が必要であることが再確認された。

1. 免疫細胞とOLP悪性転化の検討

OLPは、機械的刺激や歯科材料、薬剤など様々な原因によって起こると考えられており、その病態形成は細胞性免疫機構の異常が関与していると考えられている。すなわち、OLPを引き起こす何らかの抗原が基底細胞によって抗原提示され、MHCクラスIによって細胞傷害性T細胞（CTL）が活性化され、粘膜固有層、基底膜の破壊、免疫細胞の表皮への侵入、基底細胞のアポトーシスが誘導されると考えられている⁹⁾。基底細胞が癌化するためには、高度な細胞障害が必要であると考えられ、上皮下の炎症細胞、特にCTLの高度な浸潤が、基底細胞を癌化へと導く要因と推測されることから、上皮下のT細胞、B細胞、CTL、樹状細胞について検討を行った。その結果は、これまでの報告どおりOLPにおける上皮下のリンパ球の主体はT細胞であったが、その割合には対照群、癌化群の間に有意な差は認められなかった。またT細胞のうち、CTLの割合についても検討を行ったが、同様に群間に有意な差は認められなかった。OLPでは、アポトーシスした基底細胞が樹状細胞に抗原提示され、ヘルパーT細胞の活性化がB細胞を刺激し抗体産生を起こすと報告されている⁹⁾。これらの炎症細胞の数の差が癌化に関与するかを検討するため、樹状細胞やB細胞について免疫染色を行ったが、上皮直下の樹状細胞の数およびB細胞の割合には、群間に有意な差は認められなかった。

以上から、OLPの誘因となる免疫細胞は、対照群と癌化群に差がなく、OLPの悪性転化の機序には背景となる免疫細胞の関与は低いことが示された。

2. 上皮基底細胞の性状とOLP悪性転化の検討

背景因子となる免疫細胞は癌化との関連が低いことから、上皮基底細胞の性状について検討を行った。OLPの悪性転化には2つの仮説が考えられている⁹⁾。1つは、慢

性炎症によって生じた活性酸素などが酸化ストレスを誘導し、基底細胞のDNAに障害を与え細胞が癌化するという考え、もう1つは、T細胞由来のケミカルメディエーターが基底細胞の蛋白の発現を変化させ癌化を誘導するという考えである。

p53は核内に存在し、種々の癌において変異、欠失が報告されている癌抑制遺伝子である¹⁰⁾。口腔癌では発生の初期段階よりp53遺伝子変異が認められることが知られており¹⁰⁾、変異型p53蛋白は分解されず細胞内に蓄積する¹⁰⁾。またKi-67抗原は核内増殖関連蛋白で、G0期以外の増殖期細胞の核で発現している。このため癌細胞では高率にKi-67抗原を発現しており、悪性度の指標とされている¹¹⁾。これらの性質を利用してp53、Ki-67免疫染色は通常の臨床診断において、組織の癌化の増殖程度やHE染色で良悪の鑑別が困難な症例における一つの指標として用いられる。そこで、1つめの仮説を検討するために、OLPでのp53およびKi-67抗原細胞内の発現量を対照群と癌化群で比較した。しかし、両群間におけるp53およびKi-67抗原細胞内の発現量に有意な差は認められなかった。つまり、通常癌化の初期にみられるp53遺伝子の変異は、将来的に癌化する症例でもOLPの段階では認められないことが明らかとなった。

podoplaninはリンパ管内皮細胞のマーカーであり¹²⁾、炎症や組織の修復・再生において発現する^{13, 14)}。また、口腔扁平上皮癌におけるpodoplanin強発現は予後が不良と報告されている¹⁵⁾。podoplaninはKawaguchiらにより、白板症の70%、OSCCの90%の発現が認められ、発現強度は白板症の細胞異型と相関すると報告されている³⁾。また、podoplaninは癌幹細胞のマーカー遺伝子として知られている。そこで、将来的に癌化するOLPでは癌幹細胞のマーカーであるpodoplaninがすでに発現が高い可能性を考え、また2つ目の仮説を検討するために、OLPにおけるpodoplaninの発現について検討を行った。その結果、癌化群では対照群に比べ、OLPの発現が有意に上昇しており、その陽性細胞は基底細胞のみならず傍基底細胞から上層の細胞にまで発現していることが明らかとなった。しかしながらpodoplaninの発現は対照群51例のうち33例にもみられることから、podoplaninの発現は癌幹細胞のみで発現するとは考えにくい。podoplaninの発現が癌化群では高かったことから、podoplaninはOLPの悪性転化へなんらかの働きをしていると考えられるものの、基底細胞の癌化にはpodoplaninの発現に加え他の要因が必要であると考えられ、今後の検討が必要である。以上のことから、OLPの悪性転化には基底細胞のDNAの障害よりも、基底細胞内のpodoplaninをはじめとするなんらかの蛋白の異常発現が関与すると考えられ、2つの仮説のうち後者を支持する結果であった。このことからpodoplaninの高発現はOLPが癌化する初期の変化と考えられ、podoplaninを高発現し基底細胞以外にも陽性細胞がみられるOLPは十分な観察が必

要であると考えられた。さらに、podoplaninはOLPが将来癌化するかを予測するマーカーとなりえる可能性が示された。癌化群は3例のみでごく少数であること、実際に基底細胞の遺伝子変異については遺伝子全体的な検索を行っていないことから、OLPの癌化の機序および、癌化のマーカーとなりうるかは、さらに検討が必要と考えられた。

結 論

OLPの悪性転化にはpodoplaninが関与しており、podoplaninを強く発現し、傍基底細胞から上層にかけて陽性細胞を認めるOLPは癌化する可能性が高いことが示唆された。このことから、podoplanin染色がOLPの予後を予測するマーカーとなりうる可能性が示された。

謝 辞

本稿を終えるに当たり数々のご援助、ご協力を頂きました北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座、口腔病理病態学教室 進藤正信名誉教授並びに教室員各位に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Andreassen JO : Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 25(1) : 31-42, 1968.
- 2) Shklar G : Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33(3) : 376-388, 1972.
- 3) Kawaguchi H, AK El-Naggar, V Papadimitrakopoulou, H Ren, YH Fan, L Feng, JJ Lee, E Kim, WK Hong, SM Lippman, L Mao : Podoplanin: a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. *J Clin Oncol* 26(3) : 354-360, 2008.
- 4) 稲村彦衛門, 領家 和男, 渡部隆夫, 森田ますみ, 岡本 和己, 道田章仁, 永見輝生, 谷尾和彦, 三上有史, 小川隆嗣, 浜田 暁 : 舌扁平苔癬の悪性化例ならびに文献的考察. *日本口腔外科学会雑誌*, 33(1) : 156-162, 1987.
- 5) 武内章浩, 小野好一, 天笠 稔, 松田 登 : 頬粘膜の扁平苔癬から発生した扁平上皮癌の1例. *日本口腔外科学会雑誌*, 33(11) : 2187-2192, 1987.
- 6) Shirasuna K : Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Science International* 11(1) : 1-7, 2014.
- 7) Landini G, P Mylonas, IZ Shah, J Hamburger : The reported rates of transformation of oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 26(2) : 213-220, 2014.

- 8) Fitzpatrick SG, SA Hirsch, SC Gordon : The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions : a systematic review. *J Am Dent Assoc* 145(1) : 45-56, 2014.
- 9) Roopashree MR, RV Gondhalekar, MC Shashikanth, J George, SH Thippeswamy, A Shukla : Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *J Oral Pathol Med* 39(10) : 729-734, 2010.
- 10) Hollstein M, D Sidransky, B Vogelstein, CC Harris : p53 mutations in human cancers. *Science* 253(5015) : 49-53, 1991.
- 11) Fontana D, M Bellina, L Gubetta, G Fasolis, L Rolle, C Scoffone, F Porpiglia, M Colombo, R Tarabuzzi, E Leonardo : Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol* 148(4) : 1149-1151, 1992.
- 12) Schacht V, MI Ramirez, YK Hong, S Hirakawa, D Feng, N Harvey, M Williams, AM Dvorak, HF Dvorak, G Oliver, M. Detmar : T1 α /podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature formation and causes lymphedema. *Embo j* 22(14) : 3546-3556, 2003.
- 13) Williams MC, Y Cao, A Hinds, AK Rishi, A Wetterwald : T1 α protein is developmentally regulated and expressed by alveolar type I cells, choroid plexus, and ciliary epithelia of adult rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 14(6) : 577-585, 1996.
- 14) Miyazaki Y, E Okamoto, P Gonzalez-Alva, J Hayashi, T Ishige, K Kikuchi, N Nemoto, K Shin, H Sakashita, K Ochiai, K Kusama : The significance of podoplanin expression in human inflamed gingiva. *J Oral Sci* 51(2) : 283-287, 2009.
- 15) Yuan P, S Temam, A El-Naggar, X Zhou, DD Liu, JJ Lee, L Mao : Overexpression of podoplanin in oral cancer and its association with poor clinical outcome. *Cancer* 107(3) : 563-569, 2006.

ORIGINAL

Immunohistochemical study of the malignant potential of oral lichen planus

Naokatsu Ota

ABSTRACT : Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory mucocutaneous disease and considered to be a potentially premalignant disorder. The pathogenesis of OLP is unclear, but subepithelial inflammatory reaction induced by stimuli including mechanical stress or dental materials have been thought to cause apoptosis of epithelial cells. The mechanism of malignant transformation of OLP is also controversial. The objective of this study was to evaluate the risk factors and to elucidate the mechanism of malignant transformation of OLP. The target was 54 patients who had been pathologically diagnosed with OLP at Hokkaido University Dental Hospital. We investigated clinical background factors including age, gender and region. Immunohistochemical experiments were performed with anti-CD3, anti-CD8, and anti-CD20 antibody for subepithelial lymphocytes, with anti-CD68 antibody for intraepithelial dendritic cells and anti-p53, Ki-67 and anti-podoplanin antibody for epithelial cells. 3 cases were malignantly transformed in 54 cases. In the clinical background factors, although there was no difference among age or gender, OLP on the tongue seemed to have malignant potential. Immunohistological studies revealed that there was no difference of CD20, CD8, CD3, CD68, p53, and Ki-67 positive cells between control and transformed groups. On the other hand, podoplanin positive cells and their distribution were significantly correlated with a risk of malignant transformation ($p < 0.05$). These results indicated that aberrant podoplanin expression and distribution correlate with malignant transformation of OLP and analysis of podoplanin staining on OLP could be a useful tool to predict termination.

Key Words : oral lichen planus, malignant transformation, podoplanin