



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	太田, 尚克
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第13054号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70754
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naokatsu_Ohta_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 太 田 尚 克

学 位 論 文 題 名 口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討

口腔扁平苔癬（OLP）は、口腔粘膜の白色レース状の慢性炎症性病変であり、病変は頬粘膜、舌などに好発する。病理組織学的には、上皮基底層直下のリンパ球の帯状浸潤が最も特徴的な所見である。病因は、細胞性免疫機構の異常が関与していると推測されており、機械的刺激などが原因と考えられているが正確な機序は未だ明らかではない。また、OLP にはまれに経過中に癌化する症例があるが、癌化の機序も不明であり、癌化の予測は困難である。そこで我々は OLP における、癌化のメカニズム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。臨床的背景因子の検討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、癌化予測因子のタンパク質の発現について検討を行った。

対象は 1995 年から 2008 年までの 14 年間で北大病院口腔外科を受診し、口腔扁平苔癬と診断された 125 症例を用い、癌化しなかった症例を「対照群」、癌化した症例を「癌化群」とした。臨床的背景因子として、年齢、性別、発症部位、癌化までの期間について検討した。また、免疫に関与する細胞と上皮基底細胞の性状について、免疫組織学的に比較検討を行った。

対象症例 125 例中 3 例（2.4%）に癌化が認められた。両群を比較検討したところ、年齢、男女比に有意差は認められなかった。発症部位では、対照群が頬粘膜に多く発症することに対し、癌化群は舌に発症する傾向が認められ、有意差が認められた。対照群 122 例のうち 51 例と癌化群 3 例を用いて組織染色を行った。HE 像は、癌化群においても上皮細胞に明らかな腫瘍性異型は認められず、病理組織学的には両群に差は認められなかった。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 リンパ球が主体で、CD20 陽性 B リンパ球は少数であり、T リンパ球のうち CD8 陽性となる CTL が比較的多く、上皮内における CD68 陽性樹状細胞は散在性に認

められた．これら免疫細胞では両群に有意差は認められなかった．

次に上皮基底細胞のタンパク質発現についての検討を行った．p53, Ki-67 陽性細胞は両群ともに基底層に限局して認められ，有意差は認められなかった．ポドプラニンの発現について検討を行ったところ，対照群では 51 例中 33 例に陽性細胞が認められたのに対し，癌化群では 3 例すべてに陽性細胞が認められた．対照群では陽性細胞は基底層に限局していたものが多かったが，癌化群では陽性細胞は基底層から数層にみられた．陽性を示した対照群 33 例と，癌化群 3 例を比較検討したところ，陽性細胞率は癌化群で有意に高かった．また，ポドプラニン陽性細胞の分布を Kawaguchi らの方法に従って解析したところ，癌化群ではポドプラニン発現スコアが有意に高かった．

OLP の癌化率は 2.4%，癌化の期間は平均 3 年であった．報告では癌化率 1~2%，癌化の期間平均 4~5 年であった．どちらも誤差は癌化群が 3 例と少数であることに由来する誤差範囲内と考えられる．また，癌化症例は頬粘膜が 1 例，舌が 2 例であり，舌に生じた OLP13 例のうち 2 例が癌化していることから，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．このことから，舌の OLP は十分な経過観察が必要であると考えられた．

OLP 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，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．これら背景となる炎症細胞，特に CTL の数の違いが，OLP を将来的に癌化するか否かを決定づけるという仮説のもと，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，B 細胞が刺激され，抗体産生を起こすと報告されている．これらの差が癌化に関与するかを検討するため，樹状細胞や B 細胞について検討した．しかし，上皮直下の B 細胞および上皮内における樹状細胞には，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には両群に差がなく，OLP の悪性形質転換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。

背景因子となる免疫細胞は OLP の悪性形質転換との関連が低いことから、基底細胞の性状について検討を行った。OLP の悪性形質転換には 2 つの仮説が考えられている。1 つは、慢性炎症によって基底細胞の DNA に障害を与え細胞が悪性転換するという考え、もう 1 つは、慢性炎症によって基底細胞のタンパク質の発現が変化し悪性転換を誘導するという考えである。

癌抑制遺伝子である p53 は、口腔癌発生の初期段階より変異は認められることが知られており、変異した p53 は分解されず細胞内に蓄積する。また核内増殖関連蛋白である Ki-67 抗原は、癌細胞では高率に発現しており、悪性度の指標にされている。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良悪性の鑑別に用いられる。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 抗原の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、癌化の初期にみられる p53 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。

癌幹細胞のマーカー遺伝子であるポドプラニンは、将来的に癌化する OLP では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 におけるポドプラニン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ポドプラニンの発現が亢進し、その陽性細胞は基底細胞のみならず傍基底細胞にまで発現していた。しかしポドプラニンの発現は対照群の一部にもみられることから、ポドプラニンの発現は癌幹細胞のみで発現するとは考えにくい。ポドプラニンの発現が癌化群では高かったことから、ポドプラニンは悪性転換へのなんらかの働きをしていると考えられるものの、癌化にはポドプラニン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。以上から OLP の癌化には基底細胞の遺伝子の損傷よりも、基底細胞内のポドプラニンをはじめとするなんらかのタンパク質の異常発現が関与すると考えられた。またポドプラニンの高発現は OLP が悪性形質転換する初期の変化と考えられ、ポドプラニンを高発現する OLP には十分な観察が必要であることが示唆された。また、ポドプラニンは OLP が将来癌化するかどうかを予測するマーカーとなりえる可能性が示された。