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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13054
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70755
Type	doctoral thesis
File Information	Naokatsu_Ohta.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

博 士 論 文

口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討

平成３０年　３月申請

北海道大学
大学院歯学研究科口腔医学専攻

太　田　尚　克

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

〒060-8586　札幌市北区北13条西7丁目

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

（主任：東野　史裕　准教授）

連絡先：nao1224@den.hokudai.ac.jp

キーワード：口腔扁平苔癬，悪性転化，podoplanin

略題：口腔扁平苔癬の悪性化に関する検討

本文原稿枚数：　８枚

表枚数　：　１０枚

図枚数　：　１枚

写真枚数　：　１８枚

必要別刷数　：　５０部

― 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こり問題となる．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 が生じると考えらえているが，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．上皮下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に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，diamino-benzidine-tetra-hydrochloride（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．上皮細胞のおける 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（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に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）．

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）．

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限局して認められ（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限局して認められ（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 podoplanin 発現スコアを用いて検討した．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）．

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．以上のことより，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) Andreasen 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) : 376-88,
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) : 354-60, 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) : 729-34, 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) : 1149-51, 1992.
12) Schacht V, MI Ramirez, YK Hong, S Hirakawa, D Feng, N Harvey, M Williams, AM Dvorak, HF
Dvorak, G Oliver, M. Detmar : T1α/podoplanin deficiency disrupts normal lymphatic vasculature
formation and causes lymphedema. Embo j 22(14) : 3546-56, 2003.
13) Williams MC, Y Cao, A Hinds, AK Rishi, A Wetterwald : T1α 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) : 577-85, 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) : 283-7, 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) : 563-9, 2006.

スライド 1

表1

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

スライド 2

表2

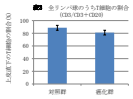
表2 臨床的背景因子の比較

	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	

スライド 3

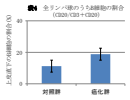
表3

図2 全テンソル線のうち上皮細胞の割合 (CD1/CD3+CD20)



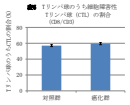
スライド 4

表4



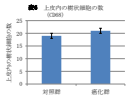
スライド 5

表5



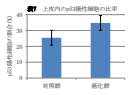
スライド 6

表6



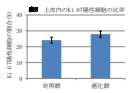
スライド 7

表7



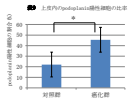
スライド 8

表8



スライド 9

表9



スライド 10

表10

表10　podoplanin発現スコア

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

スライド 11

図1

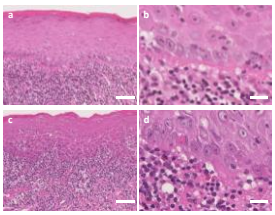


図1　対照群(a、b)と感化群(c、d)の病理組織像（HE染色）

スライド 12

図2

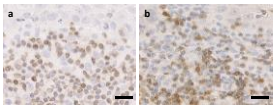
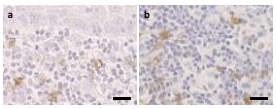


図2　病理組織像（CD3免疫染色）

スライド13

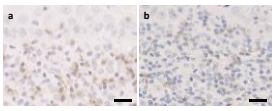
図3



■3 病理組織像（CD20免疫染色）

スライド14

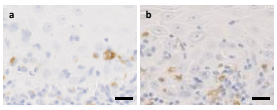
図4



■4 病理組織像（CD8免疫染色）

スライド15

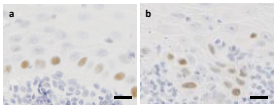
図5



■5 病理組織像（CD68免疫染色）

スライド16

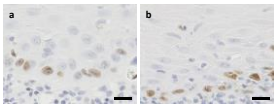
図6



病理組織像（p53免疫染色）

スライド17

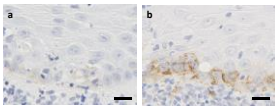
図7



病理組織像（Ki-67免疫染色）

スライド18

図8

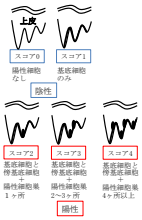


病理組織像（podoplanin免疫染色）

スライド19

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）



参考：Kawaguchi et. al., J Clin Oncol, 26, 354-360, 2008

表 1　癌化群の詳細

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

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.

図 1　癌化群の病理組織像

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 μm，b,d：25 μm

図 2　病理組織像（CD3 免疫染色），**表 3**　全リンパ球のうち T 細胞の比率

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 μm

図 3　病理組織像（CD20 免疫染色），**表 4**　全リンパ球のうち B 細胞の比率

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 μm

図 4　病理組織像（CD8 免疫染色），**表 5**　T リンパ球のうち細胞障害性 T 細胞の比率

CD8 免疫染色における対照群(a)及び癌化群(b). 上直下浸潤 T 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 μm

図 5　病理組織像（CD68 免疫染色），**表 6**　上皮内の樹状細胞の数

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 μm

図 6　病理組織像（p53 免疫染色），**表 7**　上皮内の p53 陽性細胞の比率

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 μm

図 7　病理組織像（Ki-67 免疫染色），**表 8**　上皮内の Ki-67 陽性細胞の比率

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 μm

図 8　病理組織像（podoplanin 免疫染色），**表 9**　上皮内の podoplanin 陽性細胞の比率

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 μm

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

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．＊：$p<0.05$

Immunohistochemical study of the malignant potential of oral lichen planus

Naokatsu Ota

Department of Oral Pathology and Biology, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Assoc. Prof. Fumihiro Higashino)

Kita 13 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan

Abstract

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory mucocutaneous disease and considered to be one of potentially premalignant disorders. 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 evaluated the risk factor and to elucidate the mechanism of malignant transfomation of OLP. The target was 54 patients who have been pathologically diagnosed with OLP on Hokkaido University Dental Hospital. We investigated clinical background factors including age, gender and region. Immunohistochemical experiments were performed with anti-CD3, anti-CD8, 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.

The 3 cases were malignantly transformed in 54 cases. In the clinical background factors, although there was no difference among age and gender, OLP on tongue was 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 group. On the other hand, podoplanin positive cells and their distribution were significantly correlated with 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 useful tool to predict the termination.

Key words: oral lichen planus, malignant transformation, podoplanin