

学位論文

口腔扁平苔癬の異常角化に關与する周辺帯形成
關連タンパク質の異所性局在

嶋田 勝光

大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座
(主指導教員：長谷川 博雅 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士（歯学）学位申請論文

Aberrant localization of cornified cell envelop proteins
related to abnormal keratinization in oral lichen
planus

Katsumitsu Shimada

Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral
Medicine

(Chief Academic Advisor : Professor Hiromasa Hasegawa)

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. in Dentistry

口腔扁平苔癬の異常角化に関与する周辺帯形成 関連タンパク質の異所性局在

論文要旨

【緒言】口腔扁平苔癬（Oral lichen planus; OLP）は T リンパ球による上皮結合組織境界部（境界部）の傷害性病変である。病理組織学的には帯状リンパ球浸潤と基底層の液状変性に加え、しばしば角化亢進がみられる。しかし、角化異常に関する研究は乏しく、その発生機序は未だ不明である。角化には、周辺帯（Cornified cell envelope; CE）関連タンパク質が重要な役割を担っている。そこで我々は、OLP の角化異常の機序を明らかにするため、CE 関連タンパク質の局在を免疫組織学的に検索し、上皮の傷害性変化や増殖性変化との関連を統計学的に解析した。

【実験材料及び方法】両側頬粘膜の網状白斑型 OLP の 20 例を実験材料とし、病理学的に著変のない頬粘膜 5 例を対照群とした。対照群の上皮厚径を基準に、OLP 群の上皮を菲薄部と肥厚部に分類した。上皮の各層の厚径を計測し、基底層の細胞傷害の程度を G0 から G3 に分類して検討した。境界部の変化を確認するために Collagen IV（COL4）、Keratin 19（K19）、Desmoglein 1（DSG1）、Ki-67 に対する一次抗体を用い、角化異常の検討のために CE 関連タンパク質である Involucrin（IVL）、Transglutaminase 1（TGM1）、Transglutaminase 3（TGM3）に対する一次抗体を用いて免疫染色を行った。COL4、K19、DSG1、Ki-67 は陽性率（陽性細胞数/一定領域の総細胞数）を、CE 関連タンパク質は陰性率（下層部の陰性細胞層の厚径/上皮全層の厚径）を算出して解析した。

【結果】OLP 群の上皮では菲薄部と肥厚部が混在し、肥厚部より菲薄部で傷害の程度が有意に高かった。K19 と COL4 陽性率は、対照群に比べ OLP 群で有意に低下したが、肥厚部と菲薄部の差はなかった。一方、DSG1 陽性率は、対照群と OLP 群間に有意差はないが、OLP 群の肥厚部の DSG1 陽性率は菲薄部よりも有意に高かった。Ki-67 陽性率は対照群と OLP 群間、肥厚部と菲薄部間でも有意差はなかった。

IVLは対照群の有棘層下部から細胞質に陽性だが、OLP群では最下層から細胞膜に陽性であった。TGM1は対照群とOLP群の有棘層中央部から細胞膜に陽性だが、OLP群では下層部の細胞質にも陽性を示し、陰性率は対照群よりOLP群で有意に低かった。TGM3は対照群の有棘層下部から核と細胞質に陽性で、OLP群では有棘層中央部から細胞膜にも陽性を示した。陰性率は、対照群よりOLP群で高い傾向だった。TGM1とTGM3の陰性率は弱い負の相関関係を示し、OLP群の肥厚部のDSG1陽性率とTGM3陰性率の間で強い負の相関がみられた。

【考察】OLP群ではK19とCOL4発現が減少し、境界部で傷害性変化が生じていることを確認できた。K19の減少は、上皮厚径、COL4およびKi-67と関連性はなく、対照群とOLP群間のみで有意差があり、基底細胞の形質の変化と考えられる。また対照群とOLP群ではKi-67とDSG1陽性率に差はなく、上皮性異形成症といえる明らかな所見はなかった。なお、OLP群の肥厚部でDSG1が有意に高値であった結果は、棘細胞症に伴う基底細胞の形質変化と考えられる。以上のように、実験に用いた試料は、研究対象として適切と考えられる。

OLP群ではIVLの細胞膜移行像とともにTGM1が下層部の細胞質から広く発現していた。表皮と同様に、OLPでも基底細胞の細胞質内TGM1がIVLの膜移行を促して、IVLの表皮型の細胞内局在を示していると考えられる。興味深いことに、TGM3は本来細胞質に局在するが、OLPでは細胞膜に発現していた。このような報告はこれまでなく、TGM3の異常な膜発現もIVLの膜移行に関与する可能性がある。OLPではTGM1とTGM3は相補的な関係で分布していた。この関係は表皮のTGM1とTGM3の分布に類似している。また、OLPの上皮肥厚部でDSG1とTGM3の発現に強い相関があり、肥厚部の角化亢進にTGM3が関与する可能性がある。IVLの膜移行は周辺帯形成に必須である。正常粘膜と異なり、TGM1とTGM3の表皮型の上皮内発現が、IVLの細胞膜移行に関与すると考えられる。以上のように、TGM1やTGM3の異所性の局在が、OLPの角化亢進に重要な役割を担っている可能性が示された。