

論文の内容の要旨

氏名：大 島 麻 耶

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Histopathological and Immunohistochemical Studies of the Distribution of Elastic Fibers in Oral Fibrous Hyperplasia

（口腔線維過形成病変における弾性線維の分布に関する病理組織学および免疫組織化学的研究）

口腔線維過形成病変（OFH）は、口腔領域に発症する膠原線維の過形成による隆起性病変であり、線維腫、義歯性線維腫およびエプーリスなどの病変を含む。しかし、OFHを主として構成する膠原線維以外の結合組織線維（弾性線維および細網線維）の存在については詳細が明らかにされていない。一方、肩甲下部に好発し、弾性線維の増生を主体とする弾性線維腫とよばれる病変が存在する。また、近年の報告には、口腔粘膜にも弾性線維腫様変化を生じた症例があるとされ、口腔組織においても血管壁などを中心に分布する弾性線維がOFHの構成要素の一因として関与している可能性が推測される。

そこで、本研究は結合組織線維のなかの弾性線維に着目し、膠原線維以外にOFHの構成要素となり得る弾性線維について研究を行った。弾性線維の病態形成への役割を検索する目的で病理組織化学的染色および画像解析（2値化）を行い、弾性線維の分布様態を客観的に評価した。そして、OFHに観察された弾性線維の起源を探るため、免疫組織化学的染色を施した。

Hematoxylin-eosin（HE）染色にて病理組織学的に確定診断された頬粘膜線維腫、口唇粘膜線維腫、舌背線維腫、歯肉線維腫、線維性エプーリス、線維腫性エプーリスを含むOFHを各20症例（計120症例）対象とした。そして、既存の弾性線維の分布を把握する目的で、頬粘膜、口唇粘膜、舌背および歯肉の正常組織を対照に用いた。弾性線維の描出にElastica van Gieson（EvG）染色を施し、膠原線維の走行の違いから、OFH標本の粘膜固有層を3領域（上皮側、中央部、基部）、対照標本の粘膜固有層を2領域（上皮側、中央部）に分け、Image Jを用いて画像解析を行った。そして、2値化された弾性線維の分布量をピクセル数で計測し、最大のピクセル数をその標本の各領域における代表値として以下の統計処理を行った。

1. OFHにおける弾性線維の分布量の性差：

口唇粘膜線維腫に性差を認めたが、男女比が4：16と男性が極端に少なかったため、以下の検定に性別は考慮しなかった。

2. OFHにおける弾性線維の分布量と年齢、分布量とマクロサイズとの関連性：

有意な相関がみられなかったため、以下の検定に年齢およびマクロサイズは考慮しなかった。

3. 対照とOFH間における弾性線維の分布量の比較：

有意差がみられたのは舌背のみであり、弾性線維の分布量は、各組織の既存の弾性線維の分布量に影響されることが示唆された。

4. OFH間の同一領域における弾性線維の分布量の比較：

弾性線維の分布量が特に多かったのは口唇粘膜線維腫、次いで頬粘膜線維腫であった。線維性および線維腫性エプーリスでは弾性線維がほとんど観察されなかった。口腔粘膜の大部分に弾性線維はみられるが、弾力性のある被覆粘膜により多く存在する。したがって、弾性線維の分布量はOFHにおいても、頬粘膜および口唇粘膜線維腫の方が舌背および歯肉線維腫と比較してより多く存在したと考えた。

5. 同一症例における3領域間の弾性線維の分布量の比較：

3領域間に有意差がみられたのは頬粘膜および口唇粘膜線維腫であり、ともに基部に分布が集中していた。被覆粘膜である頬粘膜や口唇粘膜は粘膜下組織を有し、ここに存在する筋性血管の毛細血管網がループを形成しながら粘膜固有層に進入する。そして、これらの血管壁には弾性線維で構成される弾性板が存在する。一方、特殊粘膜の舌背と咀嚼粘膜の歯肉は粘膜下組織を欠く。しかし、舌背の粘膜固有層の深層には頬粘膜や口唇のような筋性血管を有する。また、歯肉に分布する血管は周囲の歯根膜、歯槽骨ならびに歯槽粘膜を経由するとされている。つまり、歯肉には臨在する組織に筋組織の存在はないが、頬粘膜、口唇、舌では、隣接組織に頬筋、口輪筋、舌筋などの筋組織が存在する。それゆえ、弾性板をもつ既存の筋性血管の有無がOFHにおける部位特異的局在性に大きく関与したものと推察された。

病理組織化学的所見では、形態的に血管壁を構成する弾性板から派生した弾性線維が、病変内に連続または移行的に進入し、上方へ向かって伸展していく組織像が観察された。これらの結果から、OFHにお

る弾性線維は粘膜下組織または粘膜固有層の深層に存在する筋性血管の弾性板から派生したと推察された。

免疫組織化学染色（Vimentin, Actin, CD34）では、EvG 標本で弾性線維が観察された EF+群と観察されなかった EF-群に分類して行った。その結果、膠原線維を含む全症例の紡錘形細胞は Vimentin 陽性および Actin 陰性であったことから、OFH が間葉細胞由来ではあるが筋原性由来ではないことが示唆された。CD34 に関して、紡錘形細胞は EF+群全症例に陽性で EF-群全症例に陰性であり、膠原線維とは異なり弾性線維と CD34 には関連性があることが推察された。CD34 は未熟な血管前駆細胞に発現することから、OFH にみられる弾性線維は血管周囲の未分化間葉細胞から由来する可能性が示唆された。

EF+群において、CD34 陽性であった OFH は主に頬粘膜線維腫、口唇粘膜線維腫、舌背線維腫であった。しかし、歯肉の病変には CD34 が発現しない症例もあった。歯肉に生じた OFH を比較すると、歯肉線維腫 8 症例、線維性および線維腫性エプーリス 2 症例であった。歯肉という同一組織でありながら CD34 の陽性症例数に差が生じた一因として、線維腫とエプーリスの病因の相違が考えられた。

以上の結果より、口腔線維過形成病変を主として構成する膠原線維とは異なり、弾性線維の分布様態には部位特異的局在性があることが推察され、その弾性線維の由来には血管周囲の未分化間葉細胞が関与している可能性が示唆された。