

学位論文審査の結果及び最終試験の結果の要旨

学位申請者氏名	嶋田 勝光		
学位論文名	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 (Aberrant localization of cornified cell envelop proteins related to abnormal keratinization in oral lichen planus)		
論文審査委員	主査:	松本歯科大学 教授	各務 秀明 (印)
	副査:	松本歯科大学 教授	牧 茂 (印)
	副査:	松本歯科大学 教授	金銅 英二 (印)
	副査:		(印)
	副査:		(印)
	副査:		(印)
最終試験	実施年月日	2015 年 12 月 14 日	
	試験方法	□ 口答 ・ 筆答	
学位論文の要旨			
<p>【緒言】口腔扁平苔癬 (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、角化異常に關する研究は乏しく、その發生機序は未だ不明である。角化には、周辺帯 (CE) 關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 關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關連を統計学的に解析した。</p> <p>【実験材料及び方法】両側頬粘膜の網状白斑型 OLP20 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 關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 關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。</p> <p>【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。</p> <p>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だった。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。その陰性率は、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關係を示し、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。</p> <p>【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</p>			

(様式第 13 号)

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、OLP 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。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。同時に 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。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。

学位論文審査結果の要旨

口腔扁平苔癬においては角化亢進がみられるが、その機序については明らかでない。本研究では、口腔扁平苔癬患者の組織と対照となる正常粘膜とを組織学的、免疫組織化学的に比較することで、その機序の解明を試みている。その結果、口腔扁平苔癬患者の粘膜では周辺帯を形成するインボルクリンの細胞膜への移行像が認められ、さらに周辺帯の形成に重要な役割を果たすトランスグルタミナーゼ 1, 3 は上皮型の発現を示すことを見出した。また、この結果から、口腔扁平苔癬における角化の亢進には、周辺帯に関連するタンパクの異常が関与している可能性を示した。本論文の結果は、口腔扁平苔癬の病態を解明するとともに、発症予防や新たな治療法の開発へとつながるものである。

以上から、本論文が博士(歯学)の学位論文に値すると判断した。

最終試験結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 口腔扁平苔癬の症状、原因、治療について。
2. 対象患者の背景について。
3. 疾患の性差について。
4. 本研究における組織障害のグレード分類について。
5. リンパ球浸潤と病態との関連について。
6. 菲薄部と健常組織との類似性について。
7. 厚みの測定に関する標本作成時のバイアスについて。
8. 肥厚部と菲薄部との周辺帯関連タンパクの発現の違いについて。

以上の質問に対して適切な解答が得られたことから、学位申請者は(歯学)の過程修了者として十分な知識と学力を有していると判断し、最終試験を合格と判定した。

判定結果

合格

不合格

備考

- 1 学位論文名が外国語で表示されている場合には、日本語訳を()を付して記入すること。
- 2 学位論文名が日本語で表示されている場合には、英語訳を()を付して記入すること。
- 3 論文審査委員名の前に、所属機関・職名を記入すること。