

## 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

松本歯科大学 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 envelope proteins related  
to abnormal keratinization in oral lichen planus

KATSUMITSU SHIMADA

*Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University  
(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)

### 【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（Cornified cell envelope ; 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。

### 【実験材料及び方法】

両側頬粘膜炎の網状白斑型 OLP の20例を実験材料とし、病理学的に著変のない頬粘膜炎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CollagenIV（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。

### 【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。