




# 論 文 内 容 要 旨

受 付 番 号	甲 乙 第 353 号	氏 名	村 田 雄 子
論文審査委員	主 査	朝日大学歯学部 教授	堀田 正人 
	副 査	朝日大学歯学部 教授	竹内 宏 
	副 査	朝日大学歯学部 教授	江尻 貞一 
論 文 題 目	ヒト慢性根尖性歯周炎のbasic fibroblast growth factor とそのreceptorの発現性		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p><b>緒言</b>            難治性疾患の一つである慢性根尖性歯周炎は周囲が堅固な線維組織で囲まれてその内部に増殖性のある肉芽組織が肉芽腫として存在する病巣の構成の仕方が難治性の要因になっている。このような慢性根尖性歯周炎の肉芽腫の形成には、線維芽細胞や血管内皮細胞の増殖因子が関係していることは、とくに塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) とそのレセプター (FGFR) を中心として免疫組織化学的に観察されている。しかし、bFGFについては、免疫組織化学的観察では、染色陽性細胞が発現しているのか、レセプターで受け取られたリガンドであるのかが判別できない。そこで、ヒトに発症した慢性根尖性歯周炎 (慢性化膿性根尖性歯周炎、歯根肉芽腫、歯根嚢胞) の病巣における bFGF の発現細胞を in situ hybridization (ISH) によって特定し、抗FGFR抗体を用いてbFGFのレセプターのFGFR発現細胞、およびマーカーの抗CD68抗体を用いてbFGFの発現細胞であるマクロファージをそれぞれ免疫組織化学的方法によって同定した。</p> <p><b>実験材料と方法</b></p> <p>1. 供試材料            ヒト慢性根尖性歯周炎50例を供試した。化膿性歯周炎は15例、歯根肉芽腫は15例、歯根嚢胞は20例であった。これら各根尖性歯周炎は、病巣の肉芽組織の成熟度によって、I型とII型に大別して観察を行った。I型は線維成分が少なく細胞成分の豊富な幼弱な肉芽組織が主体をしめる病型、II型は細胞成分が少なく線維成分の豊富な成熟した肉芽組織よりなる病型とした (朝日大学倫理委員会承認No. 27077)。</p> <p>2. 観察方法            1) HE染色とマッソン・トリクロム染色: 根尖性歯周炎の病型を決定するためにHE染色、線維成分を詳細に検討するためにマッソン・トリクロム染色を行った。2) 免疫染色: 1次抗体にbFGF抗体、FGFR抗体ならびにCD68抗体を用い、通法によって1次抗体を反応させ、DABにて基質発色とヘマトキシリン対比染色を行った。3) ISH: RNA-DNA hybridization 法を採用し、ヒトbFGFの66-79アミノ酸をエンコードするmRNA配列に対してanti-sence配列3末端側にビオチンで標識したオリゴヌクレオチドプローブによるRNA-DNA hybridization 法で最終的にストレプトアビジン-FITCによる蛍光標識を行った。</p>			

## 結果

### 1. 病型

HE並びにマッソン・トリクロムの染色性から、I型（化膿性歯周炎で7例、歯根肉芽腫で3例、歯根嚢胞3例）で、II型（化膿性歯周炎で8例、歯根肉芽腫で12例、歯根嚢胞で17例）とした。

### 2. 免疫染色所見

1) CD68染色性：マクロファージのマーカーであるCD68は、いずれの根尖性歯周炎も、I型はHE染色で十分に把握できなかった多くの細胞が発現し、炎症性細胞の中で最も比率の高い例も多症例に見られた。2) bFGFとFGFRの染色性：I型のいずれもbFGFが炎症性細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞に陽性を示し、II型では、炎症性細胞の陽性が減少し、線維芽細胞や血管内皮細胞に多くなった。一方FGFRは炎症性細胞には染色性がほとんどなく、II型の歯周炎の線維芽細胞や血管内皮細胞に限定的に発現される傾向を示した。

### 3. ISH所見

bFGFの発現細胞を特定するためにISHを行った結果、発現細胞はマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞の3種類であった。ただし、病型によって発現細胞の比率には若干の違いがあった。I型は化膿性歯周炎ではマクロファージが主な発現細胞で、歯根肉芽腫ではマクロファージに加えて、線維芽細胞、血管内皮細胞にも発現を認めた。化膿性歯周炎と歯根肉芽腫のII型はいずれも、線維芽細胞、血管内皮細胞が主な発現細胞であった。歯根嚢胞はこれらと異なる発現性を示し、I型はマクロファージ、線維芽細胞や血管内皮細胞に加え、裏装上皮にも発現を認め、II型は線維芽細胞が主な発現細胞であった。

## 考察と結論

慢性根尖性歯周炎は、化膿性歯周炎、歯根肉芽腫、歯根嚢胞の3型だけでなく、さらに肉芽腫の成熟度によって、それぞれが2種類の病型に細分類でき、これらの病型にbFGFはマクロファージ、線維芽細胞、血管内皮細胞で発現し、そのレセプターのFGFRは線維芽細胞と血管内皮細胞が発現することから、病巣における肉芽腫の形成には、線維芽細胞と血管内皮細胞がオートクリン的なbFGFによる増殖と、マクロファージのbFGFによるパラクリン増殖の両方があることが考えられた。また、これら3種類の根尖性歯周炎の病巣が、ほとんど自然治癒しない背景には、単に、原因である根管細菌の持続性の侵襲だけでなく、病巣の傷害に対して、絶えず増殖因子の発現と肉芽組織の増生による修復がくり返され、その中に、オートクリン的な発現と増殖もあり、これが長期にわたって存続する肉芽腫の形成に関係しているという示唆を得た。さらに、歯根嚢胞の裏装上皮のbFGFの発現は、マラッセの遺残上皮が裏装上皮として増殖性を獲得した際に、上皮細胞のbFGFの発現性も獲得・活性化したものと考えられると同時に、その発現はかなり永続性が強く、ひいては、これが嚢胞壁の消滅しない一つの要因をなしていることも併せて考えられた。