

氏名（本籍）	吉田和典（京都府）
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	獣医博甲第63号
学位授与年月日	平成11年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	イヌの棘細胞性エプーリスに関する病理学的研究
審査委員	主査 岐阜大学 教授 柵木利昭 副査 帯広畜産大学 教授 松井高峯 副査 岩手大学 教授 岡田幸助 副査 東京農工大学 教授 山根義久 副査 岐阜大学 教授 岩崎利郎

論文の内容の要旨

エプーリスは歯肉に発生する増殖性病変の内、非腫瘍性のものと言われている。エプーリスはその組織型により線維性、骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスの3つに分類されている。線維性および骨形成性エプーリスの多くは外科的切除後の再発は見られないが、棘細胞性エプーリスは他の臓器に遠隔転移は起こさないものの、浸潤性に増殖し、しばしば歯槽骨を吸収するため歯の脱落を伴う。このように棘細胞性エプーリスは線維性あるいは骨形成性エプーリスと臨床経過ならびに予後が大きく異なるためエプーリスの範疇に容れるべきどうか議論されてきた。本研究は棘細胞性エプーリスの生物学的特徴を明らかにし、さらにプレオマイシンによる治療効果を組織学的に評価した。

第1章：イヌの各種エプーリスの病理組織学的検索ならびに臨床経過の比較を行った。線維性あるいは骨形成性エプーリスの多くは歯石が沈着しやすい前臼歯部に発生し、外科的切除後の再発は認められなかったが、棘細胞性エプーリスの多くは歯石の沈着しにくいとされる犬歯周囲に発生し、外科的切除後高率に再発を認めた。また、組織学的には線維性あるいは骨形成性エプーリスは、リンパ球浸潤を伴う慢性歯肉炎を背景病変とし、増生した線維性結合組織が病変の主な構成成分であったのに対して、棘細胞性エプーリスは有棘細胞を主体とする上皮細胞が病変の主な構成成分であり、これら上皮細胞の浸潤性増殖が観察された。これら上皮細胞には細胞異型、核分裂像は観察されなかったものの、極めて腫瘍に近い増殖形態をとっていた。

第2章：線維性、骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌に対してbromodeoxyuridine (BrdU) 標識法を行い、その増殖活性を検討した。その結果、棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌は、線維性あるいは骨形成性エプーリスと比較して高い陽性率を示し増殖活性が高いこと、扁平上皮癌と同様に棘細胞性エプーリス固有層に浸潤した上皮細胞にも多数の陽性細胞が認められたことが異

なった。このことから、棘細胞性エプーリスは細胞動態の面からも腫瘍性の病変であることが示唆された。

第3章：正常口腔粘膜，線維性，骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌より細胞培養を行い，基底膜構成蛋白であるラミニンあるいはIV型コラーゲン，細胞間接着分子であるE-カドヘリンあるいは α 及び β -カテニンの発現ならびに細胞浸潤能を比較した。その結果，棘細胞性エプーリスの基底膜構成蛋白あるいは細胞間接着分子の発現状況は正常口腔粘膜あるいは骨形成性エプーリスとほぼ同程度であった。このことから，棘細胞性エプーリスにみられる浸潤上皮の性質は正常に近いものと考えられた。また，ポイデンチャンバーを用いた浸潤能の比較では，棘細胞性エプーリスは正常口腔粘膜あるいは骨形成性エプーリスよりも高い値を示した。

第4章：再発を繰り返した棘細胞性エプーリスの症例に対してプレオマイシンの患部局注を行った。6例について治療を行い，腫瘤は3から8週目で肉眼的に退縮し，第5症例では10週目で退縮が認められた。全ての症例についてプレオマイシン投薬期間中に副作用は認められなかった。電子顕微鏡による検索，さらに増殖細胞のKi-67標識率の減少が認められたことから，プレオマイシンは腫瘍細胞のDNA合成を阻害している可能性が示唆された。

以上の研究成果により，棘細胞性エプーリスは臨床的予後ならびに病理組織学的に線維性あるいは骨形成性エプーリスとは異なり高い再発率を示したこと，棘細胞性エプーリスにおける増殖能および浸潤能は正常歯肉粘膜，骨形成性エプーリスよりも高かったことから，棘細胞性エプーリスは上皮性の腫瘍性病変であると考えられた。しかしながら，増殖能ならびに浸潤能は扁平上皮癌より低いことから，扁平上皮癌ほどの悪性病変ではないと考えられた。また，今回検索した棘細胞性エプーリスは遠隔転移を起こさなかった。その理由として，連続性の保たれた基底膜あるいは接着分子の正常な発現が原因と考えられた。さらに，プレオマイシンは再発を繰り返す棘細胞性エプーリスの治療に有効であることが経時的な生検および細胞動態学的見知から示唆された。

以上，棘細胞性エプーリスは非腫瘍性病変であるエプーリスの範疇ではなく，真性の腫瘍性病変で，その診断名としてイヌの歯肉棘細胞腫が適切であると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

エプーリスは歯肉に発生する増殖性病変の内，非腫瘍性のものと言われている。エプーリスはその組織型により線維性，骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスの3つに分類されている。線維性および骨形成性エプーリスの多くは外科的切除後の再発は見られないが，棘細胞性エプーリスは他の臓器に遠隔転移は起こさないものの，浸潤性に増殖し，しばしば歯槽骨を吸収するため歯の脱落を伴う。このように棘細胞性エプーリスは線維性あるいは骨形成性エプーリスと臨床経過ならびに予後が大きく異なるためエプーリスの範疇に容れるべきかが議論されてきた。本研究は棘細胞性エプーリスの生物学的特徴を明らかにし，さらにプレオマイシンによる治療効果を組織学的に評価した。

第1章：イヌの各種エプーリスの病理組織学的検索ならびに臨床経過の比較を行った。線維性あるいは骨形成性エプーリスの多くは歯石が沈着しやすい前臼歯部に発生し，外科的切除後の再発は認められなかったが，棘細胞性エプーリスの多くは歯石の沈着しにくいとされる犬歯周囲に発生し，外科的切除後高率に再発を認めた。また，組織学的には線維性あるいは骨形成性エプーリスは，リンパ球浸潤を伴う慢性歯肉炎を背景病変とし，増生した線維性結合組織が病変の主な構成成分であったのに対して，棘細胞性エプーリスは有棘細胞を主体とする上皮細胞が病変の主な構成成分であり，これら上皮細胞の浸潤性増殖が観察された。これら上皮細胞には細胞異型，核分

裂像は観察されなかったものの、極めて腫瘍に近い増殖形態をとっていた。

第2章：線維性、骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌に対してbromodeoxyuridine (BrdU) 標識法を行い、その増殖活性を検討した。その結果、棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌は、線維性あるいは骨形成性エプーリスと比較して高い陽性率を示し増殖活性が高いこと、扁平上皮癌と同様に棘細胞性エプーリス固有層に浸潤した上皮細胞にも多数の陽性細胞が認められたことが異なった。このことから、棘細胞性エプーリスは細胞動態の面からも腫瘍性の病変であることが示唆された。

第3章：正常口腔粘膜、線維性、骨形成性あるいは棘細胞性エプーリスおよび口腔由来扁平上皮癌より細胞培養を行い、基底膜構成蛋白であるラミニンあるいはIV型コラーゲン、細胞間接着分子であるE-カドヘリンあるいは α 及び β -カテニンの発現ならびに細胞浸潤能を比較した。その結果、棘細胞性エプーリスの基底膜構成蛋白あるいは細胞間接着分子の発現状況は正常口腔粘膜あるいは骨形成性エプーリスとほぼ同程度であった。このことから、棘細胞性エプーリスにみられる浸潤上皮の性質は正常に近いものと考えられた。また、ボイデンチャンバーを用いた浸潤能の比較では、棘細胞性エプーリスは正常口腔粘膜あるいは骨形成性エプーリスよりも高い値を示した。

第4章：再発を繰り返した棘細胞性エプーリスの症例に対してプレオマイシンの患部局注を行った。6例について治療を行い、腫瘍は3から8週目で肉眼的に退縮し、第5症例では10週目で退縮が認められた。全ての症例についてプレオマイシン投薬期間中に副作用は認められなかった。電子顕微鏡による検索、さらに増殖細胞のKi-67標識率の減少が認められたことから、プレオマイシンは腫瘍細胞のDNA合成を阻害している可能性が示唆された。

以上の研究成果により、棘細胞性エプーリスは臨床的予後ならびに病理組織学的に線維性あるいは骨形成性エプーリスとは異なり高い再発率を示したことから、棘細胞性エプーリスにおける増殖能および浸潤能は正常歯肉粘膜、骨形成性エプーリスよりも高かったことから、棘細胞性エプーリスは上皮性の腫瘍性病変であると考えられた。しかしながら、増殖能ならびに浸潤能は扁平上皮癌より低いことから、扁平上皮癌ほどの悪性病変ではないと考えられた。また、今回検索した棘細胞性エプーリスは遠隔転移を起こさなかった。その理由として、連続性の保たれた基底膜あるいは接着分子の正常な発現が原因と考えられた。さらに、プレオマイシンは再発を繰り返す棘細胞性エプーリスの治療に有効であることが経時的な生検および細胞動態学的見知から示唆された。

以上、棘細胞性エプーリスは非腫瘍性病変であるエプーリスの範疇ではなく、真性の腫瘍性病変で、その診断名としてイヌの歯肉棘細胞腫が適切であると考えられた。

以上について、審査委員会全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

Proliferative potential of canine oral epulides and malignant neoplasms assessed by Bromodeoxyuridine labeling.

Yoshida K, Yanai T, Iwasaki T, Sakai H, Ohta J, Kati S, Ishikawa K, Lackner A.A, Masegi T. Veterinary Pathology 36: 35 ~ 41, 1999

The effect of intralesional injection of bleomycin on canine acanthomatous epulis.
Yoshida K, Watarai Y, Sakai Y, Yanai T, Masegi T, Iwasaki T.
Journal of the American Animal Hospital Association 34 : 457 ~461, 1998