

氏名 うえ むら ただし
上村 理
学位の種類 博士(歯学)
学位授与番号 岩医大院歯博第218号
学位授与の日付 平成18年3月25日
学位論文題目 ヒト歯周炎罹患歯肉におけるメルケル細胞の分布および形態と神経支配について
—特に炎症との関連における解析—

論文内容の要旨

I. 研究目的

メルケル細胞は皮膚では知覚神経終末と接合して遅順応性機械受容器であるメルケル細胞-神経複合体を形成することが知られているが、この複合体におけるメルケル細胞の役割は未だ不明である。口腔上皮にも多数のメルケル細胞が存在するが、近年、口腔粘膜のメルケル細胞には多形性がみられ、不規則な外形を示す、いわゆる異型の細胞は末梢神経と接合しないことが明らかになってきた。これらの細胞は比較的炎症性細胞浸潤の多い粘膜に多かったことから、免疫機能との関連が示唆されているが、この推測を裏付ける詳細な研究はまだない。本研究では、この点を検証するためにヒト歯周炎罹患歯肉を用いてメルケル細胞の分布密度や外形、神経分布状態と炎症との関連について免疫組織化学的、微細構造学的に分析した。

II. 研究方法

実験には、本学附属病院歯科医療センター保存科歯周病診療室を受診した27名の患者より歯周外科処置の際に切除された歯肉を患者に本研究の主旨を説明し同意を得た上で使用した。

12名分の歯肉はパラフィン切片とし、モノクローナル抗サイトケラチン20抗体をマーカーとしてメルケル細胞の分布密度、形態と炎症の関連を解析した。また10名分の歯肉は未固定凍結切片とし、4%パラホルムアルデヒドで固定後、抗サイトケラチン20抗体と抗ニューロフィラメント抗体による二重標識蛍光抗体法によりメルケル細胞の外形と神経支配および炎症の関係を調べた。

5名分の歯肉は細切後、透過電子顕微鏡観察に供した。

III. 研究成績

1. 用いた標本の中に炎症性細胞浸潤の度合いが局所的に異なるものが存在した。このような特徴を示す5名分の患者歯肉について、炎症度「強」部と炎症度「弱」部のメルケル細胞密度を比較し、統計学的有意差を検定した結果、炎症度「強」部ではメルケル細胞密度が有意に少ないことが判明した。炎症性細胞浸潤の度合いが均一な標本についても比較を行ったが同様の結果であった。
2. 上記標本の炎症度「強」部と炎症度「弱」部におけるメルケル細胞の多形性の程度は粘膜の炎症度と関連しないことが判明した。
3. 炎症度「弱」部では粘膜固有層中に多数の末梢神経が認められ、その一部が上皮内に侵入し、一部のメルケル細胞と接触していた。しかし、炎症度「強」部では固有層内の末梢神経が激減しており、上皮内にわずかに認められたメルケル細胞は神経と接合していなかった。
4. 透過電顕により、神経との接合を示さないメルケル細胞がリンパ球やランゲルハンス細胞と接触する像を認め、一例ではあるがメルケル細胞とランゲルハンス細胞が広い範囲で接触し、両者の間に focal contact 様の膜の肥厚が多数形成されている像を観察した。
5. 研究の過程でメルケル細胞の一部がニューロフィラメント蛋白を発現することを認めたので、その発現頻度を検討したところ、陽性を示す細胞は類円形の細胞が圧倒的に多く、異型の細胞では陽性率は低かった。

IV. 考察及び結論

今回の研究で、メルケル細胞の多形性が粘膜の炎症とは関連しておらず、炎症の進行に直接的に関与しないことが分かった。しかしメルケル細胞と知覚神経の分布密度は炎症と密接な関係があり、激しい炎症が末梢神経の退縮と、メルケル細胞の消失を引き起こすことが判明した。また、今回用いた試料が歯周基本治療後の試料で、炎症の緩解期と考えられることから炎症の消退に伴い両者が再生される可能性が示唆された。一部のメルケル細胞がリンパ球やランゲルハンス細胞と接触し、膜の特殊化を示していることから、両者の間に何らかの情報交換が行われている可能性が示唆された。また、ニューロフィラメント陽性を示す細胞は類円形の細胞が圧倒的に多いことから、メルケル細胞のニューロフィラメント蛋白発現には知覚神経との接合が必要であることが示唆されたが、今後検討が必要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 國 松 和 司 (歯科保存学第二講座)

副査 教授 名 和 橙黄雄 (口腔解剖学第二講座)

副査 教授 佐 藤 方 信 (口腔病理学講座)

歯肉は歯周組織の一部として歯槽骨、歯根膜および歯根を外界から保護する役割を担っている。歯肉外縁上皮構成細胞の一つであるメルケル細胞は、皮膚では類円形を呈し、知覚神経終末と接合して遅順応性機械受容器であるメルケル細胞-神経複合体を形成することが知られている。近年、口腔上皮のメルケル細胞には多形性があり、不規則な外形を示す細胞は末梢神経と接合しないことが明らかになってきた。これらの細胞は比較的炎症性細胞浸潤の強い粘膜に多くみられたことから、免疫機能との関連が示唆されているが、この推測を裏付ける報告はなされていない。

本研究ではヒト歯肉における炎症とメルケル細胞の関連を検証するために、ヒト歯周炎罹患歯肉を用いてメルケル細胞の分布密度や外形、神経分布状態と炎症との関連について免疫組織化学的、微細構造学的な分析を行った。

その結果、炎症性細胞浸潤の強い粘膜では、弱い粘膜と比べてメルケル細胞と末梢神経の分布が大きく減少し、両者の接触が失われることが判明した。その一方で、炎症性細胞浸潤の多寡とメルケル細胞の多形性の程度には相関は認められなかった。また、メルケル細胞とリンパ球やランゲルハンス細胞の接触が電子顕微鏡レベルで確認され、特にメルケル細胞とランゲルハンス細胞の間に focal contact 様の膜の肥厚が多数存在した。さらに、メルケル細胞の一部はニューロフィラメント蛋白を発現することを認め、その陽性率は類円形のメルケル細胞に多いという結果を得た。

以上の結果より、メルケル細胞の多形性と粘膜の炎症の間に関連はなく、炎症の進行には直接関与しないが、メルケル細胞および末梢神経の分布と炎症との間には密接な関係があることが判明した。また、メルケル細胞とリンパ球やランゲルハンス細胞との間に何らかの情報交換が行われている可能性も示唆された。

試験・試問の結果の要旨

学位申請者による本論文の目的、概要、研究方法、結果および考察に関する説明が明確になされ、また、それらに関する審査者による試問に対し適切な解答が得られた。また、今後の研究の展望も明確であり、審査者による建設的な助言および示唆を研究に組み入れて、さらなる研究の継続を行っていくことを確認した。本学位申請者は十分な学識と研究能力を有しているものと認め、合格と判定した。