

ラットの歯根膜における歯原上皮の増殖性変化に関する実験的研究

嶋中 豊彦

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座* (主任 鈴木鍾美教授)

[受付 : 1984年10月5日]

抄録 : 歯原性腫瘍を実験的に誘発するモデルは現在まで確立されていない。よって、歯根膜内に存在する退化歯原上皮が腫瘍化し得るか否かについて実験的に研究を試みた。

すなわち、生後1ヶ月齢の Long-Evans ラット102匹を用い、実験群82匹には 1-butyl-1-nitrosourea を2週間隔で計4回 (総量1,200mg/体重1kg) を胃チューブで投与し、他の20匹は対照群とした。実験期間は最長350日とし、経日的に得られた試料はすべて組織学的に検索を行った。

その結果、対照群における歯根膜中の退化上皮は、臼歯部のみに見られ、しかも歯根分岐部と根端側とまで多量に多くみられた。実験群における退化歯原上皮は、その63.0%で、種々の程度の増殖傾向がみられ、中にはエナメル上皮腫の増殖初期像に類似する所見を得た。また、これらの増殖歯原上皮は、歯肉上皮との関連は全くみられなかった。以上の所見から、ラットの歯根膜中に存在する退化歯原上皮は、何らかの原因により腫瘍原性を獲得する可能性が十分あるものと考えられた。

Key words : experimental study, tumorigenesis, odontogenic epithelial rests, odontogenic tumor, rat.

結 言

歯原性腫瘍は歯を形成する組織に由来するものであり、その大部分は良性の病変であるが、多彩な組織像を呈することを特徴としている。古くより歯原性腫瘍の分類に関しては多くの試みが行われていたが、近年における歯原性腫瘍の分類は Thoma and Goldman (1946)¹⁾のそれをもとに上皮性、間葉性、混合性の三つに大別してなされる傾向にある。これらの歯原性腫瘍のなかで発育奇形的な性格を有する歯牙腫を除くと、上皮性腫瘍であるエナメル上皮腫が最も高頻度に見られており、古くからその由来について諸家の関心を集め種々の検索が試みられてきた。しかしながら、人体材料にて本腫瘍の組織発生の詳細を解明するには限界がある。従

って他臓器の腫瘍の研究と同様に動物にて実験的に歯原性腫瘍を誘発し、その発生過程を追究しようと種々の実験が試みられてきている。すなわち、Weber (1925, 1926)²⁾, Burn ら (1941)³⁾, Levy (1948)⁴⁾, Levy and Ring (1950)⁵⁾, Fleming (1952⁶⁾, 1954⁷⁾, 1957⁸⁾, 1958⁹⁾, 1958)¹⁰⁾, Dawe ら (1959)¹¹⁾, 志村 (1959)¹²⁾, Greene ら (1960)¹³⁾, Nagai ら (1963)¹⁴⁾, Baer and Kilham (1964)¹⁵⁾, Levy ら (1965)¹⁶⁾, Main and Dawe (1966)¹⁷⁾, Sokoloff and Zipkin (1967)¹⁸⁾, Herrold (1968)¹⁹⁾, 向後 (1972)²⁰⁾, Leaver ら (1969)²¹⁾, Wang ら (1975)²²⁾, Suzuki (1975)²³⁾, Eisenberg ら (1983)²⁴⁾などの実験を挙げることができる。しかしながらこれらの中で明らかな歯原性腫瘍の発生をみたとするものは少なく、他の実験時に

Experimental study of proliferation of odontogenic epithelial rests in periodontal ligament of rats

Toyohiko SHIMANAKA

(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

*岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 9 : 179-191, 1984

偶然に歯原性腫瘍が認められたものまで含まれている。以上の実験のなかで特記すべき報告は Herrold¹⁹⁾の研究であり、彼はハムスターに経胃的ならびに経静脈的に N-methyl-N-nitrosourea (NMUと略)を投与し、下顎切歯部にエナメル上皮腫をはじめとする種々の歯原性腫瘍を高率に発生せしめたことを報告している。しかし、この Herrold の実験は後に向後²⁰⁾により追試がなされたが、同様の結果は得るには至らなかった。

以上の如く歯原性腫瘍の実験的誘発は現在においても未だ確立されていない。著者は歯原性腫瘍の初期組織発生の解明を目的としてラットを用いて Herrold¹⁹⁾、向後²⁰⁾ならびに Wang²²⁾らの実験を参考として実験を試みた結果、Herrold¹⁹⁾の場合と同様の結果は得られなかったものの、歯原性上皮性腫瘍の由来を示唆する興味深い結果が得られたのでここに報告する。

実験材料と方法

実験には国立遺伝研究所より分与され、当科で継代繁殖させた1か月齢の Long-Evans ラットを用いた。なお、飼料は混合固型飼料で、水は水道水を自由給水として飼育した。実験に用いた動物の総数は102匹で、うち実験群としたもの82匹、対照群としたもの20匹である。実験群には 1-butyl-1-nitrosourea (以下 BNU) を1回投与量 300mg/体重kgの割合で2週間隔で計4回、定期的に胃チューブで投与した。なお、BNUの胃チューブによる投与の際、BNU溶液が口腔粘膜と接触しないよう細心の注意を払った。実験期間はBNU投与後350日までとしたが、この間経時的に腫瘍死あるいは屠殺したものを剖検し、各臓器は10%中性ホルマリン水溶液で固定した。なお、実験群剖検時にはこれと併せて同齢の対照群をも屠殺し、剖検した。対照群、実験群ともに固定後、顎骨を Plank-Rychlo 迅速脱灰液にて脱灰し、通法の如くパラフィン包埋したのち5~6μmの厚さの縦断または横断の連続切片を作製した。染色は主としてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、必要に

応じて他の特殊染色を施して鏡検した。なお、実験群で剖検時に諸臓器に腫瘍性病変のみられたものについては、これらもすべて標本を作製し観察を行なった。

結 果

1. 一般的所見

対照群は経日的に3か月まで徐々に体重が増加し、3か月以降はほぼ一定した体重を保っていた。また自然死したものはなく、屠殺後の剖検でも諸臓器に特記すべき異常は認められなかった。一方、実験群ではBNU投与後2週間目頃より半数近くのラットは飼料の摂取が悪くなり、3か月を過ぎると著しい体重の減少のみられるものもあった。さらに実験群の約1/3に諸臓器に腫瘍性病変がみられたが、これらの腫瘍性病変はBNU投与後40日目からみられ、150日を過ぎるとその発生頻度は著しくなる傾向にあった。腫瘍性病変の発生部位は食道ならびに胃、肝臓、乳腺、筋、その他諸臓器の線維組織ならびに血管系などであった。これら腫瘍性病変の発生をみたラットは実験期間中にその半数が衰弱死した。

2. 顎部の肉眼的所見

対照群では口腔粘膜の状態、歯牙の状態ならびに顎骨の形状に全く異常は見出せなかった。

一方、実験群ではBNU投与後150日目以降の4例で臼歯部肉内に潰瘍や腫瘍状隆起がみられた。またBNU投与後200日目以降の6例では頬部ならびに頸部に生じた癌腫状病変の浸潤による顎骨破壊がみられた。なお、歯牙そのものの状態には特にきわだつた肉眼的変化はみられなかった。

3. 歯根膜の組織学的所見

a. 歯原上皮巣について

対照群では主として上下顎臼歯部歯根膜中に1歯あたり2~3個の退化歯原上皮(いわゆる Malassez の上皮遺残)がみられた。これらの退化歯原上皮巣は類円形ないし不規則な長円形を呈し、数個の上皮細胞よりなる微小なものから、最大幅径30~50μmの大きさの塊状を呈する

ものまで種々の大きさのものがみられた (Fig. 1)。なお、これと Fig. 2 より Fig. 10 までの写真はそれぞれに示した歯原上皮巢の大きさを比較できるように全ての写真撮影倍率を原倍率 200 倍とし、引き伸ばし倍率も全て同条件として取扱った。退化歯原上皮巢は主として臼歯部根分岐部より根尖側 $\frac{1}{2}$ までの部分に比較的多くみられる傾向にあった。しかし、切歯部歯根膜中には退化歯原上皮巢はほとんど見出すことは出来なかった。退化歯原上皮巢を構成する個々の上皮細胞は扁平、立方形、星芒状と種々の形態を呈し、上皮巢は大きくなるにつれて一部に空胞化ないし水症変性もみられた。

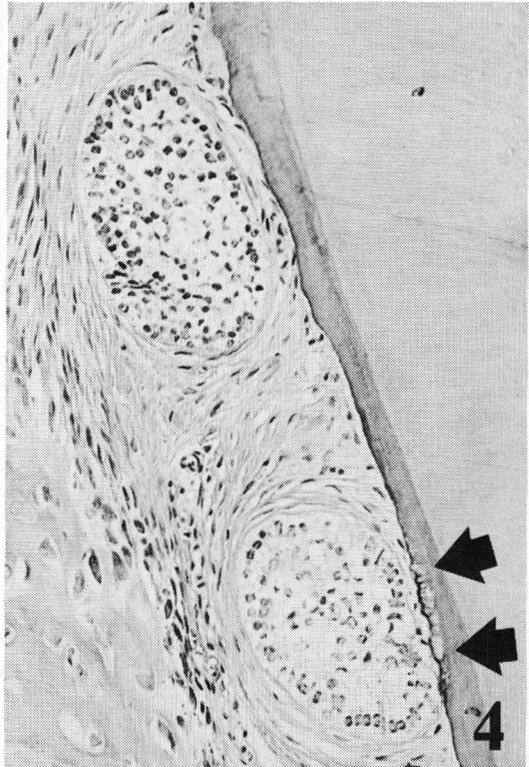
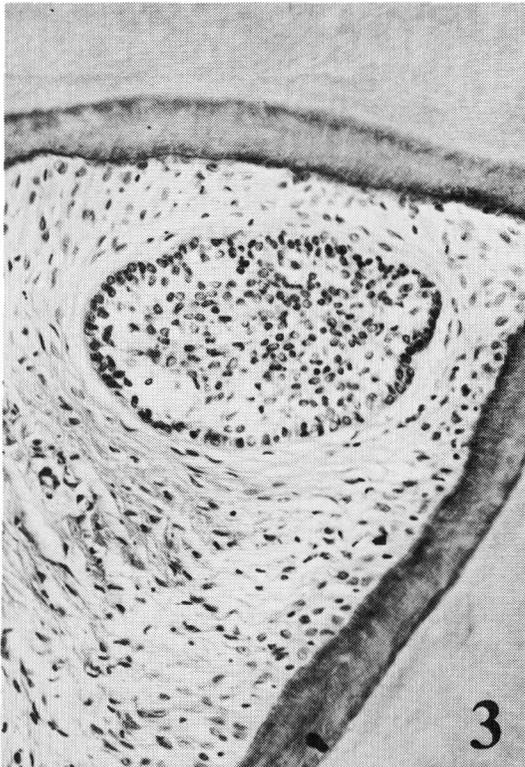
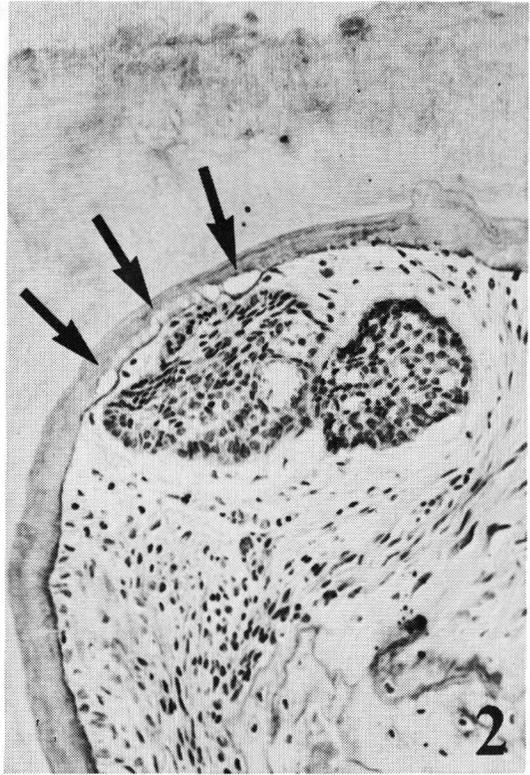
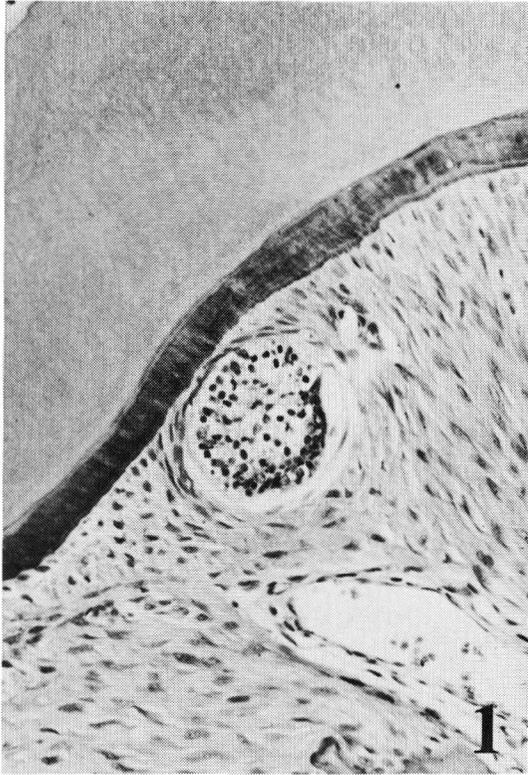
次に、実験群の臼歯部歯根膜組織内には種々の増殖傾向を呈する歯原上皮巢がみられたため、それらの大きさを次の4段階に分け、それぞれの増殖状態における性状分析を行った。なお、歯原上皮巢の大きさの指標は、連続切片上にて観察された増殖上皮巢それぞれの最大幅径をもって当てた。すなわち、歯原上皮巢の大きさが 50μ 以下で対照のものとして相違がないものを(-)、歯原上皮巢の大きさが $50\sim 100\mu$ 程度のものを(+), 歯原上皮巢の大きさが $100\sim 150\mu$ のものを(##), 歯原上皮巢の大きさが 150μ 以上におよぶものを(###)として取扱った。また、歯原上皮島の大きさが $100\sim 150\mu$ でもそれが数歯にわたって多発性に出現していたものは(###)として扱った。なお、これら種々の大きさの歯原上皮巢は連続切片による検索結果からいずれも歯肉上皮との連続性は全くみられなかった。また、増殖傾向を呈する歯原上皮巢の発現部位はいずれも上下顎臼歯の根分岐部から歯根側 $\frac{1}{2}$ の歯根膜中に限られており、切歯部にはこのような所見を見出すことはできなかった。次に増殖傾向の4段階別における組織所見を述べる。

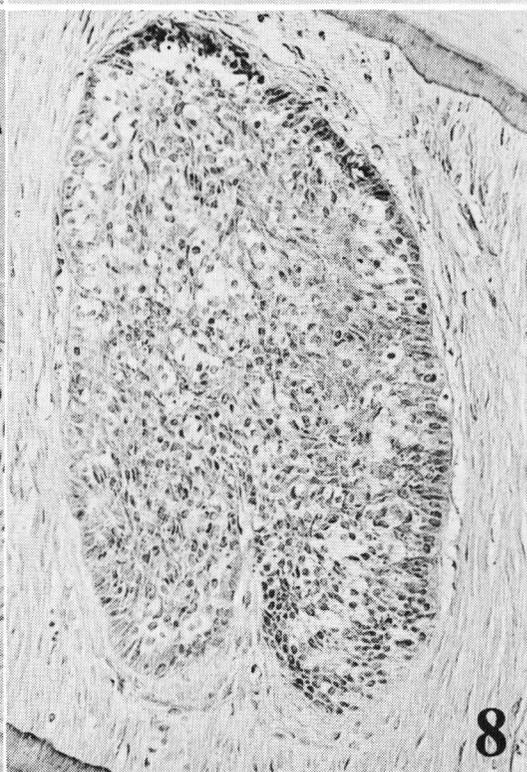
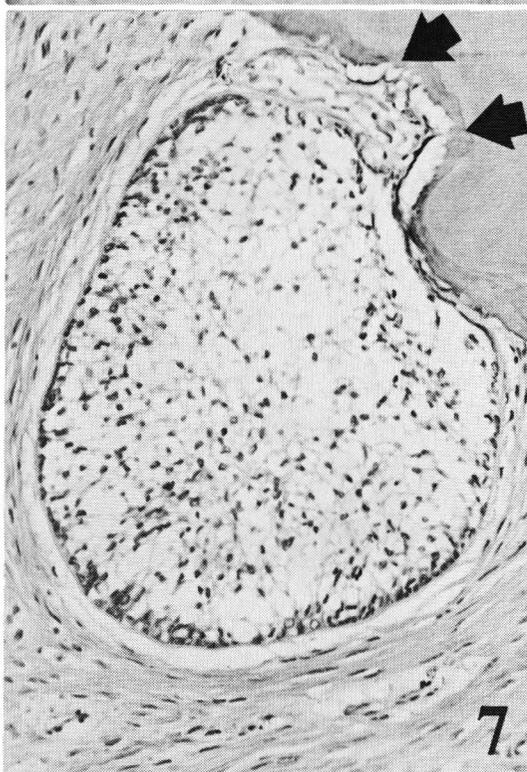
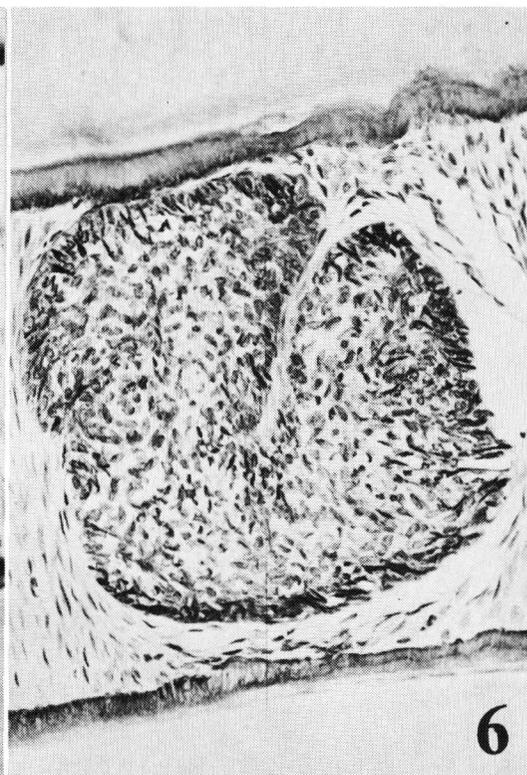
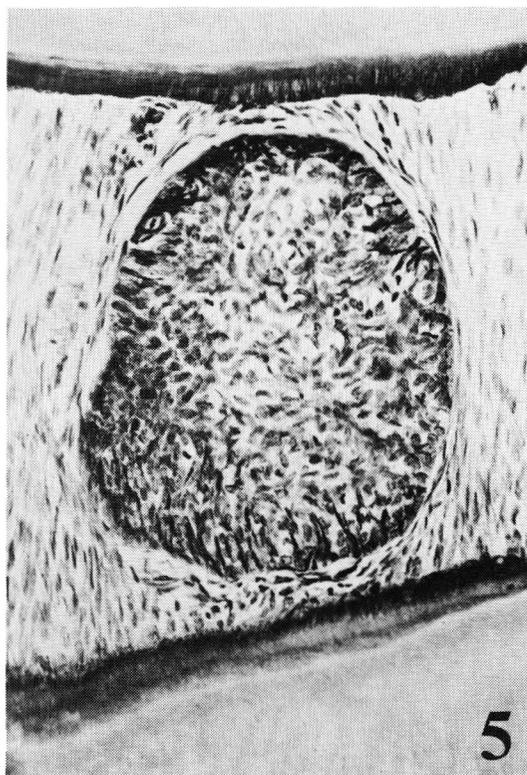
(+)例：歯原上皮巢の大きさが $50\sim 100\mu$ 程度のものでは、その外形は主として類円形ないし楕円形を呈していた (Fig. 2, 3, 4)。これらの歯原上皮巢は扁平上皮に類するものからエナメル器に類するものまで様々な形態を呈する上皮により構成されていた。主として扁平上皮

に類する細胞で構成された歯原上皮ではその外形がやや凹凸不正を呈していた (Fig. 2)。また上皮巢内には微小な囊胞状空隙も散見された。歯原上皮巢がエナメル器に類する細胞により構成されたものはその外形はおおむね平坦で、エナメル芽細胞に類する円柱形の細胞は上皮巢の最外側に単層性ないし重層性となって比較的規則的に配列しており、上皮層の内側は種々の形を呈する細胞が不規則に配列していた (Fig. 3, 4)。また、上皮層内にはところにより水症変性様の変化をみる部分も認められた。これらエナメル器に類する細胞で構成された歯原上皮巢の周囲には非薄ながら同心円状にとり囲む線維性組織の層が明瞭にみられた (Fig. 3, 4)。また同一歯根膜内に歯原上皮巢が多発性に、かつ互いに近接してみられるものもあり (Fig. 4)、このような所見を示した例については上皮巢間の組織的連続の有無を連続切片にて検討を加えた。その結果、近接する歯原上皮巢間には明らかに連続性を有するものと、全く連続性を有しないものとがほぼ同程度の割合でみられた。

(##)例：歯原上皮巢の大きさが $100\sim 150\mu$ のものもその外形は(+)例と同様に類円形ないし楕円形であったが (Fig. 5, 6, 7, 8)、ところにより深い陥凹をみるものもあった (Fig. 6, 8)。歯原上皮巢がこの程度の大きさになると隣接する歯根間に介在する歯根膜腔隙全幅を満たすまでになっていた (Fig. 5, 6)。これらの歯原上皮巢はその最外側に円柱形ないし紡錘形の細胞が比較的規則的に配列し、内側は種々の形状を呈する細胞が不規則に配列していた。また歯原上皮巢内には種々の程度に水症変性様の変化がみられ、これが高度になると Fig. 7 の如く内側の細胞の全ては星芒状を呈していた。また、(+)例と同様に歯原上皮巢をとり囲んで非薄な線維組織の層がみられた。

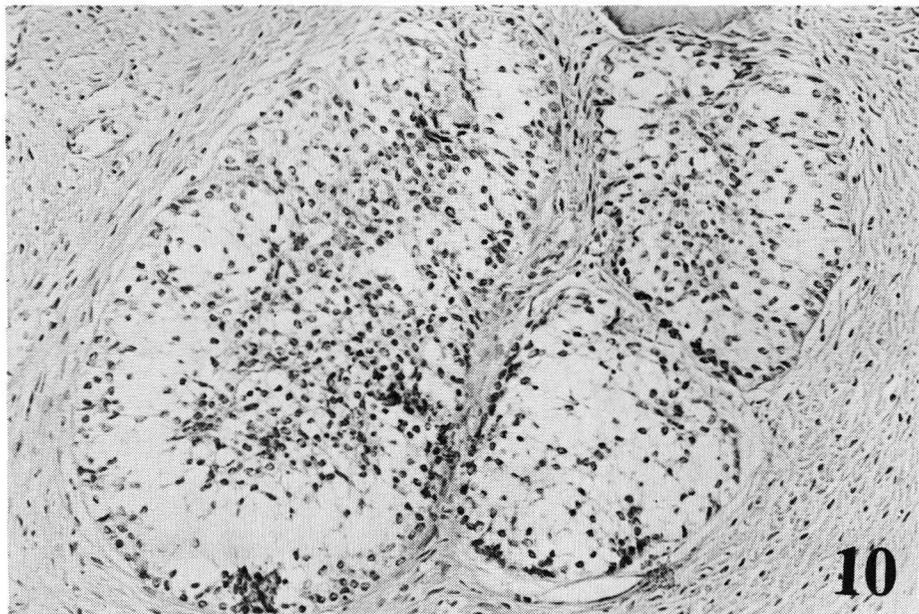
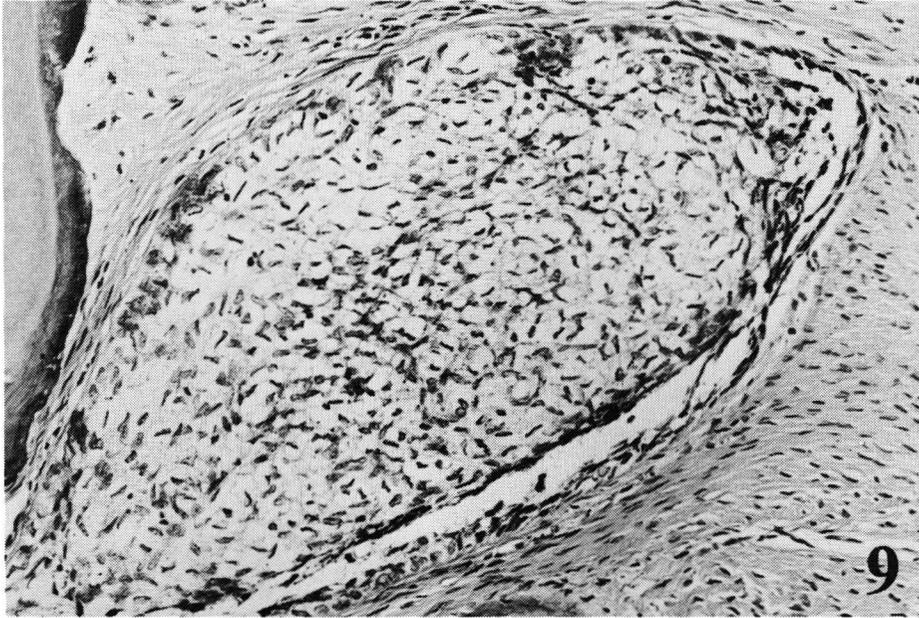
(###)例：歯原上皮巢の大きさが 150μ 以上に達すると楕円形の外形を呈するもの (Fig. 9) の他に、線維性組織が上皮巢内に入り込み分葉状を呈するものもみられた (Fig. 10)。歯原上皮巢がこの程度にまで大きく増殖するとそれに近接

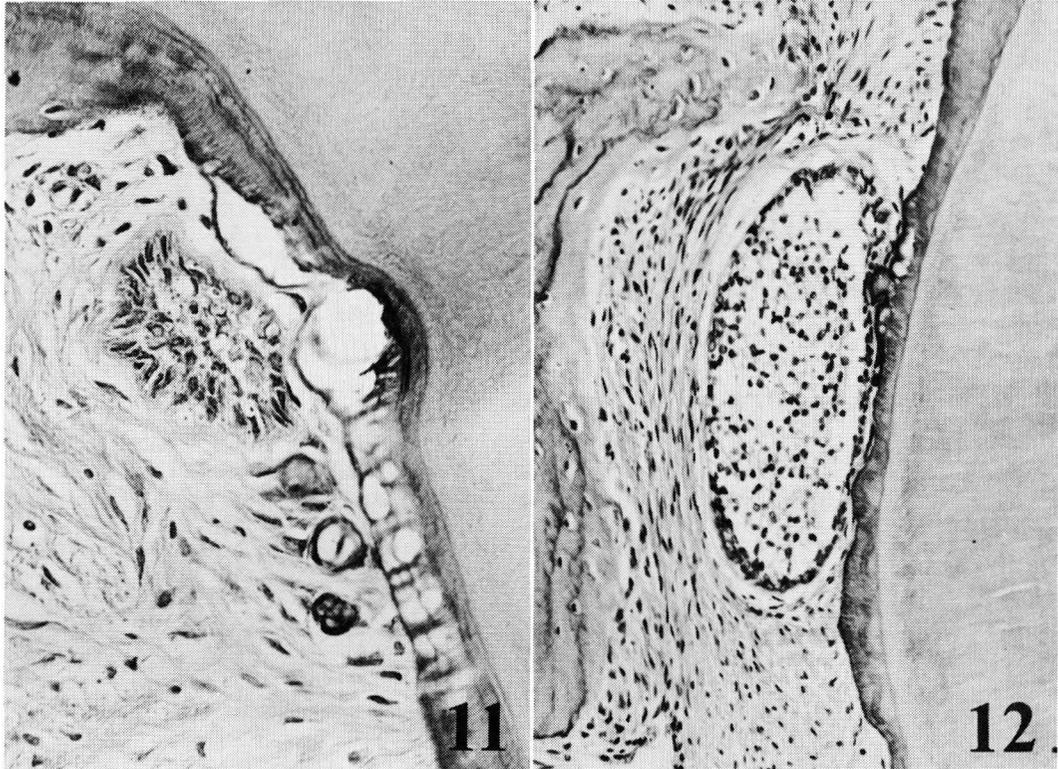




する歯槽骨は多少とも吸収され、歯根膜空隙幅は種々の程度に拡大していた。上皮巢最外側の細胞は(+)や(+)例にみられたような円柱状でしかも規則的な配列形態をやや失うようになり、内側の細胞の水腫変性様変化はより顕著となっていた。また、歯原上皮巢をとり囲む線維組織の層は(+)や(+)例よりもさらに厚くなっていた。以上のような歯原上皮の増殖性変化について

て、その増殖程度と出現状態との関係を示したものがFig. 13である。すなわち、実験群において歯根膜内に歯原上皮の増殖傾向のみられたものが63.0%であった。また、この増殖傾向のみられたものについて歯原上皮巢の増殖程度とそれらの出現率の関係をみると、歯原上皮巢の大きさが50~100 μ で(+)例としたものが9.3%、歯原上皮巢の大きさが100~150 μ で(+)としたもの





Explanations of photographs

- Fig. 1** : Odontogenic epithelial island showing resting type in the periodontal ligament.
- Figs. 2-4** : Odontogenic epithelial islands showing proliferating changes in slight degree in the periodontal ligament. Arrows indicate destruction of cementum.
- Figs. 5-8** : Odontogenic epithelial islands showing proliferative changes in moderate degree in the periodontal ligament.
- Figs. 9, 10** : Odontogenic epithelial islands showing proliferative changes in severe degree in the periodontal ligament.
- Figs. 11, 12** : Destruction of cementum adjacent to the proliferating odontogenic islands.

が42.6%, 歯原上皮巣の大きさが150 μ 以上で(++)としたものが11.1%であった。さらに, 増殖歯原上皮巣の出現範囲は1歯に局限してみられるものから, 数歯に及ぶものなど様々であった。なお, 前述の如く, 増殖傾向を呈する歯原上皮巣は切歯部ではみられず, 全て臼歯部において観察されたが, 臼歯部の上下顎別, 左右別, 歯種別にはとくに一定の傾向は見出し得なかった。

b. 生存期間と歯原上皮増殖巣の関係について
次に実験群ラットの生存期間と歯根膜中における歯原上皮の増殖傾向の程度との関係について比較検討するとFig. 14の如くなる。なお, 本Fig. 14に示した各生存期間別における歯原

上皮の増殖程度はFig. 13において用いられた判定基準をもとに得られたものである。すなわち, 生存期間を150日まで, 151日から200日ま

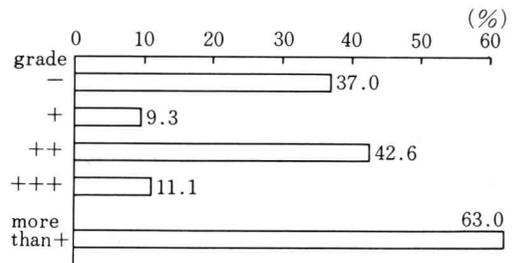


Fig. 13 : Frequency (grade with severity) of proliferation of odontogenic epithelial rests induced by BNU.

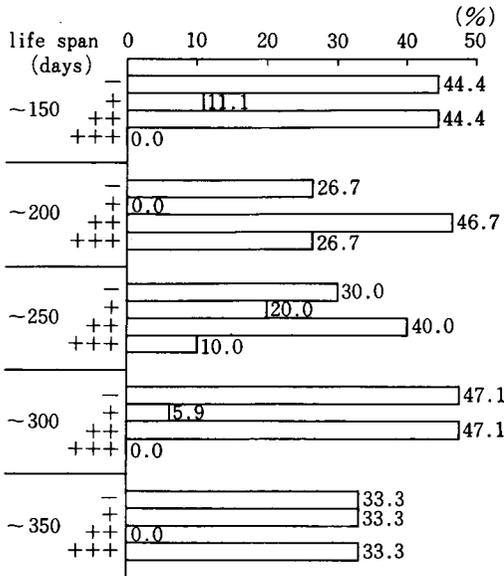


Fig. 14: Histogram comparing frequency of proliferation of odontogenic epithelial rests induced by BNU in each life span.

で、201日から250日まで、251日から300日まで、301日から350日までの5期間に分け、それらと歯原上皮巢の増殖程度との関係を見ると、150日までは(-)例44.4%、(+)例11.1%、(++)例44.4%であったが、(+++)例はみられなかった。以下151日から200日では(-)例26.7%、(+)例0.0%、(++)例46.7%、(+++)例26.7%、201日から250日では(-)例30.0%、(+)例20.0%、(++)例40.0%、(+++)例10.0%、251日から300日では(-)例47.1%、(+)例5.9%、(++)例47.1%、(+++)例0.0%、301日から350日までは(-)例33.3%、(+)例33.3%、(++)例0.0%、(+++)例33.3%であった。以上の結果より、生存期間と歯根膜中における歯原上皮の増殖程度との間には一定の関係は見出せなかった。ただ(+++)例は151日以降にのみみられていたことが注目される。

e. 歯原上皮巢と歯根セメント質の関係について

歯原上皮巢は歯根セメント質に近接してみられることが多く、なかには歯原上皮巢に接するセメント質に部分的な欠損、構築の不明瞭化などの所見がみられた (Fig. 2, 4, 7の矢印、

Fig. 11)。このような所見はセメント質に接する歯原上皮巢の接触面積が広がるほど著しくなっていた。また、このような所見のほか、一部においてはセメント質に接する歯原上皮巢内にセメント質が有茎状に突出してみられるものもみられた (Fig. 12)。

考 察

1. 実験方法について：ニトロソアミン化合物は強い発癌性を有し、なかでも今回実験に用いた1-butyl-1-nitrosoureaあるいはN-methyl-N-nitrosoureaは直接的ならびに間接的な両面の発癌作用を有するのが特徴である。これらの化合物を用いた腫瘍発生実験は多数行われており、ラットを用い、経口あるいは経胃投与により胃癌 (Druckreyら1961)²⁵⁾、脳腫瘍 (Thomasら1967)²⁶⁾、皮膚腫瘍 (Graffiら1967)²⁷⁾、脾臓、腎臓、消化管腫瘍 (Leaverら1969)²¹⁾などが、また静脈内投与により脳腫瘍 (Druckreyら1964)²⁸⁾、白血病 (Terraciniら1970)²⁹⁾、その他消化管、腎臓、乳腺、子宮、耳下腺、皮膚などにおける腫瘍など、多くの成績が示されている。さらにマウス、ハムスター、家兎を用いて経口あるいは胃内、皮下、腹腔内、静脈内投与により諸臓器に多種多彩な腫瘍性病変が惹起されている。しかしながら、口腔領域におけるニトロソアミン化合物の間接的腫瘍原性に関する研究は以外と少なく、Herrold (1968)¹⁹⁾、向後 (1972)²⁰⁾、Druckreyら (1964)²⁸⁾、Eblingら (1973)³⁰⁾、Leaverら (1969)²¹⁾、Wang (1975)²²⁾、Suzuki (1975)²³⁾、Eisenbergら (1983)²⁴⁾などの研究をみるにすぎず、しかも、報告者によりその結果は様々である。これらのうちHerrold¹⁹⁾はハムスターに胃内ならびに静脈投与を行ないエナメル上皮腫をはじめとして数種の歯原性腫瘍を比較的高率に発症せしめたことを報告した。一方、向後²⁰⁾はHerrold¹⁹⁾の実験の追試を行ない、ハムスターに胃内投与法のみでは明らかな歯原性腫瘍の発現をみるには至らなかったものの、切歯部歯原上皮の異常増殖を確認している。したがってニトロソ

アミン化合物は歯原上皮に何らかの増殖作用をもつものと考えられるが、退化傾向にある臼歯部歯根膜中の歯原上皮（いわゆる Malassez の上皮遺残）に対しては如何なる影響を与えるかは未だ明らかにされていない。なお、Wang ら（1975）²²⁾は Long-Evans ラットを用い、BNU の胃内投与後 215日以後において68例中4例にエナメル上皮歯牙腫の発生をみている。以上の結果をもとにして著者は Long-Evans ラットを用いて胃内投与方法により同様の実験を試みた。

2. 対照群における歯根膜内の退化歯原上皮遺残について：歯根膜内の退化歯原上皮（いわゆる Malassez の上皮遺残）はラットについても2, 3の観察がなされている。Wentz ら（1950）³¹⁾は albino ラットと Norway ラットについて出生直後より3年に亘り歯根膜における退化歯原上皮の状態を検索し、歯原上皮の出現頻度は加齢とともに減少する傾向にあったが、なかには100個以上の細胞よりなる大きな歯原上皮巣も見出され、このような上皮巣は albino ラットよりも Norway ラットにより顕著にみられたと報告している。なお、Wentz ら³¹⁾は、このような大きな歯原上皮巣は炎症の存在に伴って増殖した上皮付着または歯肉上皮に由来するものである可能性もあることを付記している。一方、Johansen（1970）³²⁾、Kvam と Gilhuus-Moe（1970）³³⁾は Wistar ラットにて同様の観察を行なっているが、50個以上の細胞よりなる歯原上皮巣はみられていない。したがって、歯根膜中における歯原上皮巣の大きさは動物の系統によっても異なると考えられる。今回筆者が用いた Long-Evans ラットの対照群では50個以上の細胞よりなる大きな歯原上皮巣はみられなかった。したがって、実験群において、対照群より明らかに大きな歯原上皮巣がみられた場合には増殖傾向にあるものと判断した。また、歯原上皮巣の出現部位については Wentz³¹⁾ の報告と同様に根分岐部、歯根 $\frac{1}{2}$ までの部分に多くみられた。

3. 実験群における歯原上皮巣について：ニト

ロソアミン化合物の頻回投与によりハムスター下顎切歯歯根膜部に歯原上皮巣が種々の大きさでみられることは Herrold¹⁹⁾ならびに向後²⁰⁾が指摘している。なかでも向後²⁰⁾は歯原上皮巣を大きさ別に小型・中型・大型に分け詳細な観察を試みている。すなわち、小型のものは一般に立方形の細胞が求心性に配列し、ほぼ球形をなし、中型のものは索状あるいは塊状をなし、辺縁部の細胞は一般に立方形で層状に配列し、内側の細胞は種々の形態を呈していたとしている。さらに大型のものは中型のものと同様の構造を呈するもの他に、基底部細胞が高円柱状を呈し、また胞巣内部には小嚢胞状の腔を生じているものもあったという。また、これら大型の上皮細胞巣内には角化性変化、嚢胞化、歯牙腫様所見をも認めている。このような歯原上皮の増殖性変化について、向後²⁰⁾は投与群で切歯根端部の形成障害の高度のものほど歯原上皮の増殖が明瞭であったことから、ニトロソアミン化合物投与により切歯根尖部の幼若上皮組織が病的増殖をきたしたもので、既存の上皮遺残とは関連がないものと推察している。さらに彼の実験²⁰⁾では臼歯部の歯根膜の上皮遺残には増殖性変化は明らかではなかったと述べている。筆者の実験においても歯根膜中に種々の程度の歯原上皮の増殖巣がみられ、増殖した歯原上皮巣は最外側は立方形～高円柱形を呈し、単層～二、三層に比較的規則的に配列する細胞より構成され、内側は不規則な配列を呈する星芒状の細胞よりなっていた。このような所見はエナメル器に類似しており、上皮性歯原性腫瘍、ことにエナメル上皮腫の増殖初期の像に類するものと考えられた。次に筆者の行った実験でみられた増殖歯原上皮巣の由来について考察を加える。筆者の実験では向後²⁰⁾ならびに Herrold¹⁹⁾の結果とは異なり増殖歯原上皮巣は上下顎臼歯部のみにみられ、切歯部には全くみられなかったこと、実験開始時にはラット臼歯歯根の形成が完了していること、さらに対照群では臼歯歯根膜中に退化歯原上皮が散見されていたことなどより、今回の実験における歯原上皮巣は退化歯原上皮

(いわゆる *Malassez* の上皮遺残) に由来したものと考えられる。また、筆者の実験成績と向後²⁰⁾や *Herrold*¹⁹⁾の実験成績とに差異の生じた原因については、実験に用いた化学物質が筆者は *BNU* で、他の二者は *NMU* であり、投与物質が異なること、さらに、これらの化学物質の投与方法が筆者は歯原上皮の増殖初期の変化を観察する目的で実験を行った関係から、化学物質の投与を初回に2週間隔で4回の投与のみとしたのに反し、他の二者は実験期間中化学物質を継続投与を行い、投与方法が異なることの2因子が考えられる。これらの2因子のうち、投与物質についてはいずれもニトロソアミン化合物として類似の系列のものであることから、両物質それぞれが特異な化学的作用を有するものとは考え難い。したがって、筆者と他の二者との実験成績の差異の生じた主なる原因は投与方法にあることも考えられる。以上の観点から、これらの実験成績を考察すると、投与されたニトロソアミン化合物の腫瘍原性作用が、微量投与の場合には臼歯部歯根膜内に存在する退化傾向にある歯原上皮巢に、一方、継続大量投与の場合には活性の高い切歯根尖部に存在する幼若歯原上皮に、それぞれ間接的に作用したためではないかと推測される。このことは、きわめて興味ある問題であり、今後さらに詳細な検討が待たれる。

従来より上皮性歯原性腫瘍の組織発生を考えるにあたって歯根膜中の退化歯原上皮(いわゆる *Malassez* の上皮遺残)の腫瘍原性の可能性について種々論ぜられ、退化歯原上皮に積極的な増殖能を有する腫瘍に転化する能力を求めることは考え難いとするものがある。しかし、退化歯原上皮は歯根部の炎症などの慢性刺激によって徐々に増殖を示し、嚢胞上皮にまでなることは一般に推論されているところである。さらに、オートラジオグラムで *Johansen*²²⁾ はなんらの刺激を加えない退化歯原上皮には H^3 -thymidine のとりこみはみられなかったが、人為的に外的な刺激を歯根膜に加えることにより H^3 -thymidine の積極的なとりこみと同時に増殖傾

向がみられるようになったことをラットの実験で報告し、さらに同様の追試がなされている。したがって、なんらかの刺激により退化歯原上皮は増殖能を獲得する可能性があると考えてるのが妥当であろう。さらに筆者らの実験結果では *BNU* の間接的作用により臼歯部歯根膜中の退化歯原上皮に増殖能が見出され、増殖の高度なものではその組織形態がエナメル上皮腫の初期像に類するものと考えられた。したがって、歯牙形成完了後に歯根膜中に散在する退化歯原上皮にも腫瘍原性があるものと判断したい。なお、歯原性腫瘍あるいは歯原性嚢胞のあるものには歯肉をはじめとする口腔粘膜上皮基底層にその由来を求める場合もある。事実 *BNU* の投与によっても歯肉上皮基底層ならびに内縁上皮先端部が深部へ種々の程度に増殖することが向後²⁰⁾ならびに *Suzuki*²³⁾ の実験で確認されている。筆者の実験においても歯根膜中に歯原上皮増殖巢のみられたものの中に、同時に種々の程度に歯肉上皮の深部増殖のみられるものもあった。しかしながら、このような例を連続切片にて観察すると、歯原上皮増殖巢と歯肉上皮との間には連続的関連性は全く見出せなかった。このような事実からも、筆者の実験にみられた上皮増殖巢は退化歯原上皮の増殖によることを示唆するものと考えられる。

次に実験的に増殖を促がされた歯原上皮巢のさらに長期経過による動向については、向後²³⁾ は切歯部歯根膜中の歯原上皮巢について H^3 -thymidine のとりこみを観察した結果、大型の上皮巢の全てに、中型の上皮巢の約70%に、小型の上皮層の約20%に H^3 -thymidine のとりこみをみており、これらの上皮巢がさらに増大をつづけ、腫瘍に発展する可能性は否定出来ないと述べている。筆者の実験では増殖歯原上皮巢が(+)ならびに(++)と判定されたものではエナメル器あるいはエナメル上皮腫初期のものに類似する組織構築を呈していたことより、さらに長期経過とともに増殖を続ける可能性も考えられる。しかしながら、歯原上皮増殖巢が大きくなるにしたがって、個々の上皮細胞の水症変性様

像も強くなる傾向にあり、BNUの初回投与のみの実験ではある程度大きくなった歯原上皮巢はその後次第に変性あるいは再び退行性変化に陥っていくことも考えられる。したがって今後さらにBNUの長期継続投与による臼歯部歯根膜中の歯原上皮巢の形態についてより詳細な観察が必要と考える。

最後に筆者の実験でみられた歯原上皮巢と歯根セメント質との関連では、歯原上皮巢に接するセメント質に組織構築の破壊、欠損がみられたことが注目された。このような変化の成因には先ず標本作製時の人為的变化を考慮せねばならないが、今回の観察ではこれらセメント質の変化は歯原上皮巢に接する部分のみに限局してみられたことより人為的な要因は否定出来る。また Herrold¹⁹⁾や向後²⁰⁾は切歯部で歯根形成障害の強い部分により高度な歯原上皮増殖巢がみられたと述べているが、筆者の実験では実験開始時にはすでに臼歯部歯根形成は完了している。したがって筆者の実験でみられたセメント質の変化は歯牙形成に伴う限局性の障害とは考えられず、形成完了後に歯原上皮巢の直接的あるいは間接的な関与により限局性の組織破壊をきたしたと考えざるをえない。しかし、この点に関しては今回の実験結果のみでは結論を出すことは困難であり、今後の検討に期待したい。

結 論

臼歯部歯根膜中の退化歯原上皮に腫瘍原性を求め得ることが可能か否かを明らかにすることを目的として Long-Evans ラットを用い 1-butyl-1-nitrosourea (BNU) を生後 1 か月より 2 週間隔で計 4 回 (総量 1,200mg/体重 kg) を胃チューブで投与し、歯根膜部を中心に組織学的に観察した。実験期間は最長 350 日までである。その結果、以下の結論を得た。

1. 対照群では臼歯部歯根膜中に最大幅径 30~50 μ の退化歯原上皮が散見されたが、切歯部には認められなかった。とくに退化歯原上皮は臼歯部の歯根分岐部と根尖側 $\frac{1}{2}$ までに多くみられた。
2. 実験群の 63.0% で、臼歯部歯根膜中に種々の程度の増殖傾向を呈する歯原上皮巢が観察された。これらの歯原上皮巢は大きくなるにしたがってその組織構築はエナメル器あるいはエナメル上皮腫の増殖初期像に類似するものであった。
3. 連続切片で観察した結果、歯根膜中の増殖歯原上皮巢と歯肉上皮との連続性はなかった。
4. 2, 3 より退化歯原上皮はなんらかの要因により腫瘍原性を獲得する可能性が十分あるものと考えられた。
5. 歯原上皮の増殖の程度と動物の生存期間との間にはとくに関連を見出すことは出来なかった。
6. 切歯部歯根膜中には増殖歯原上皮巢をみることはなかった。
7. 増殖歯原上皮巢に接するセメント質にはその部に限局してセメント質の破壊がみられたが、その原因は明らかに出来なかった。

謝 辞

本研究の機会を与えられ、かつ本稿の御校閲を賜った岩手医科大学歯学部口腔病理学講座鈴木鍾美教授、ならびに貴重な多くの御助言を頂いた東邦大学医学部第一病理学教室福永昇教授の御好意に対し衷心より謝意を表します。また、本研究にあたり終始直接御指導を下された岩手医科大学歯学部口腔病理学講座武田泰典講師、種々御協力頂いた岩手医科大学歯学部口腔病理学講座諸氏に感謝致します。

Abstract : The present experimental study was intended to make a detailed histological observation of the initial stage of epithelial proliferation in odontogenic tumor. The animals used in the present experiment were one-month-old Long-Evans rats, and 1-butyl-1-nitrosourea (BNU) was administered by gastric intubation (300mg/kg, four times at biweekly intervals) to each rat. The results were as follows :

In the control group, a few epithelial foci of the resting type were found in the periodontal ligament but no proliferating type was found. In the experimental group, scattered proliferative epithelial masses of various sizes and shapes were found in the periodontal ligament in 63.0 per cent of the animals. The largest epithelial masses showed a similar histological structure to those of the follicular ameloblastoma, i.e., the more peripheral of which were ameloblast-like in appearance with a loose central area simulating stellate reticulum of the enamel organ. Most proliferative changes of the epithelial components in the periodontal ligament occurred in the molar areas. There was no statistical significance between the frequency of epithelial proliferative changes in the periodontal ligament and the life span of the animals.

The present experiment can not be considered a complete animal model for the initial stage of odontogenic tumor but the mode of epithelial proliferative changes in the periodontal ligament may offer some suggestions for interpreting the development of odontogenic tumor.

文 献

- 1) Thoma, K. H., Goldman, H. M. : Odontogenic tumors. A survey of 75 cases. *Am. J. Orth. Oral Surg.* 32 : 763-775, 1946.
- 2) Weber, R. : Über experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen am Wachsenden Zahnkeim. *Dtsch. Mschr. Zahnhlk.* 43 : 384, 1925, und 44 : 217, 1926.
- 3) Burn, C. G., Orten, A. U., Smith, A. H. : Changes in the structure of the developing tooth in rats maintained on a diet deficient in vitamin A. *Yale J. Biol. Med.* 13 : 817-830, 1941.
- 4) Levy, B. : The effect of a chemical carcinogen (20-methylcholanthrene) on the oral tissue. *Oral Surg.* 1 : 582, 1948.
- 5) Levy, B., Ring, J. R. : The experimental production of jaw tumors in hamsters. *Oral Surg.* 3 : 262-271, 1950.
- 6) Fleming, H. S. : Early influence of methylcholanthrene on transplanted tooth germ. *J. Dent. Res.* 31 : 398-411, 1952.
- 7) Fleming, H. S. : Effect of methylcholanthrene on tooth germ transplants. *J. Dent. Res.* 33 : 531-537, 1954.
- 8) Fleming, H. S. : Effect of 1, 2, 5, 6-dibenzanthracene on transplanted tooth germ. *J. Dent. Res.* 36 : 153-161, 1957.
- 9) Fleming, H. S. : Shope papilloma virus and tooth germ transplants. *Oral Surg.* 11 : 549-557, 1958.
- 10) Fleming, H. S. : Effect of carcinogenic hydrocarbons on tooth germ homotransplants in female guinea pig castrates. *Oral Surg.* 11 : 783-791, 1958.
- 11) Dawe, C. J., Law, L. W., Dunn, T. B. : Studies on parotid tumor agent in cultures of leukemic tissues of mice. *J. Nat. Cancer Inst.* 23 : 717-798, 1959.
- 12) 志村介三 : モルモットの顎骨における実験的腫瘍形成の研究. *口病誌* 26 : 180-198, 1959.
- 13) Greene, Jr. G. W., Collins, D. A., Bernier, J. L. : Response of embryonal odontogenic epithelium in the lower incisor of the mouse to 3-methylcholanthrene. *Arch. Oral Biol.* 1 : 325-332, 1960.
- 14) Nagai, I., Yoshioka, W., Kumegawa, M., Arita, J., Ikeda, J. : Early influence of polyoma virus on transplanted tooth germs. *J. Dent. Res.* 42 : 1131-1139, 1963.
- 15) Bear, P. N., Kilham, L. : Rat virus and periodontal disease. *Oral Surg.* 18 : 803-811, 1964.
- 16) Levy, B. M., Mohammed, C. I., Broome, A. O., Goodrich, J. S. : Experimental osteosarcoma in mandible of mice. *Oral Surg.* 19 : 623-627, 1965.
- 17) Main, J. H. P., Dawe, C. J. : Tumor induction in transplanted tooth buds infected with polyoma virus. *J. Nat. Cancer Inst.* 36 : 1121-1136, 1966.
- 18) Sokoloff, L., Zipkin, I. : Odontogenic hamartomas in an inbred strain of mouse (STR/IN). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 124 : 147-149, 1967.
- 19) Herrold, K. M. : Odontogenic tumors and epidermoid carcinomas of the oral cavity. *Oral Surg.* 25 : 262-272, 1968.
- 20) 向後隆男 : N-nitrosomethylurea による歯原性腫瘍の実験的研究. *口病誌* 39 : 191-212, 1972.

- 21) Leaver, D. D., Swann, P. E., Magee, P. N. : The induction of tumors in the rats by a single oral dose of N-nitrosomethylurea. *Brit. J. Cancer* 23 : 177-187, 1969.
- 22) Wang, H., Terashi, S., Fukunishi, R. : Ameloblastic odontoma in rats induced by N-butyl nitrosourea. *Gann* 66 : 319-321, 1975.
- 23) Suzuki, M. : Histological studies on early changes of the hamster gingival epithelium by N-nitrosomethylurea. *Bull. Tokyo Med. Dent. Univ.* 23 : 115-134, 1976.
- 24) Eisenberg, E., Murthy, K., Vawter, G. F., Krutchkoff, D. J. : Odontogenic neoplasms in wistar rats treated with N-methylnitrosourea. *Oral Surg.* 55 : 481-486, 1983.
- 25) Druckrey, H., Preussmann, R., Schmähl, D., Müller, M. : Erzeugung von Magenkrebs durch Nitrosoamide an Ratten. *Naturwissenschaften* 48 : 165, 1961.
- 26) Thomas, C., Sierra, J. L., Kersting, G. : Hirntumoren bei Ratten nach oraler Gabe von N-Nitroso-N-Methylharnstoff. *Naturwissenschaften* 54 : 228, 1967.
- 27) Graffi, A., Hoffmann, F., Schütt, N. : N-methyl-N-nitrosourea as a strong topical carcinogen when painted on skin of rodents. *Nature* 214 : 661, 1967.
- 28) Druckrey, H., Steinhoff, D., Preussmann, R., Ivankovic, S. : Erzeugung von Krebs durch eine einmalige Dosis von Methylnitrosoharnstoff und verschiedenen Dialkylnitrosoaminen an Ratten. *Z. Krebsforsch.* 66 : 1-10, 1964.
- 29) Terracini, B., Testa, M. C. : Carcinogenicity of a single administration of N-nitrosomethylurea : A comparison between new-born and 5-weeks-old mice and rats. *Brit. J. Cancer* 24 : 588-589, 1970.
- 30) Ebling, H., Barbachan, J. J. D., Castro DoValle, H. G., Oliviera, D. T. : N-methyl-N-nitrosourea-induced odontogenic neoplasms in rats. *J. Dent. Res.* 52 : 177, 1973.
- 31) Wentz, F. W., Weinmann, J. P., Schour, I. : The prevalence, distribution, and morphologic changes of the epithelial remnants in the molar region of the rat. *J. Dent. Res.* 29 : 637-646, 1950.
- 32) Johansen, J. R. : Incorporation of tritiated thymidine by the epithelial rests of Malassez after attempted extraction of rat molars. *Acta Odont. Scand.* 28 : 463-470, 1970.
- 33) Kvam, E., Gilhuus-moe, O. : Uptake of ³H-thymidine by an epithelial rests in the periodontal membrane. *Acta Odont. Scand.* 28 : 143-146, 1970.