

原 著

いわゆる歯原性混合腫瘍の臨床病理学および免疫組織化学的検索

中 村 伸 也 永 山 元 彦 竹 内 宏

朝日大学歯学部口腔病理学講座（主任：竹内 宏教授）

抄録 いわゆる歯原性混合腫瘍は, ameloblastic fibroma, ameloblastic fibro-dentinoma, ameloblastic fibro-odontoma, ontoameloblastomaおよびodontomaの5型に分類されているが, これらは最終的にはodontomaに至る過程にあって本質的に同一の腫瘍であるという説と, それぞれが独立した腫瘍であるという説に分かれ, 今尚, 見解の一致をみない. 今回, この点を明らかにするための一手段として, これら腫瘍患者の臨床的検索に加えて, 腫瘍実質における数種のマーカーの発現を免疫組織化学的に検索した. その結果, 臨床的検索では, とくに発症年齢において各腫瘍が最終的にodontomaへ移行するという可能性は窺えなかった. 免疫組織化学的検索からは, ケラチンはprimitiveな歯原上皮には陽性であり, ameloblastic fibro-odontoma, ontoameloblastoma, odontomaにおける歯原上皮に強陽性を示し, ビメンチン, ラミニンおよびテネイシンには全ての腫瘍に陽性であった. アメロジェニンおよび細胞性フィブロネクチンはameloblastic fibro-odontoma, ontoameloblastomaおよび未成熟型のodontomaにのみ陽性であった. さらにPCNAはodontomaにみられる歯原上皮にはわずかに陽性であったのに対し, 他は多くが陽性を示し, 特にameloblastic fibro-odontomaとontoameloblastomaには強陽性細胞が最も数多く認められた. 以上の臨床的ならびに免疫組織化学的検索からは, いわゆる歯原性混合腫瘍に分類される5型の腫瘍は, いずれも独立した腫瘍である可能性が高いことが示唆された.

キーワード：歯原性混合腫瘍, 臨床病理学, 免疫組織化学, 細胞性フィブロネクチン, アメロジェニン

緒 言

歯原組織は, 外胚葉性上皮および外胚葉性間葉に由来し, エナメル器, 歯乳頭および歯小嚢を分化し, さらに歯の硬組織, 歯髄および歯根膜の形成に至る口腔に特有の組織である. このために, これら組織を母組織として生じる歯原腫瘍もまた, 他のいわゆる非歯原性腫瘍とは全く性格を異にしており, 中でも歯牙様組織の形成能を有する外胚葉性上皮と外胚葉性間葉の両者より成る腫瘍はその最たるものである. このような歯原腫瘍に対して, Thoma and Goldman¹⁾は上皮性, 間葉性, 混合性の3型に, またLucas²⁾は上皮性, 上皮および間葉性, 上皮および石灰化組織性, 石灰化組織性, 間葉性の5型に分類してきた. そして現在, WHO³⁾では他の非歯原性腫瘍にならって良性と悪性に大別して

いるが, その中で外胚葉性上皮と外胚葉性間葉とから成る腫瘍をさらに歯の硬組織形成を伴うものと伴わないものに分類し, やはり歯の形成という特殊性を折り込んでいます.

これら分類の中で歯の形成の潜在性を有する歯原腫瘍や同腫瘍性病変には, エナメル上皮線維腫, エナメル上皮線維象牙質腫(象牙質腫), エナメル上皮線維歯牙腫, 歯牙エナメル上皮腫, 集合性歯牙腫および複雑性歯牙腫がある.

しかし, これらには未だ不明の点が多く残されており, とくにそれぞれに独立した疾患であるか, 本質的に同一であるかは判然としていない.

そこで今回, この点を明らかにするための一助として, 本大学でこれまでに遭遇した, いわゆる歯原性混合腫瘍および同腫瘍性病変について, エナメル上皮腫を対照として臨床的, 病理組織学的ならびに免疫組織化学的観察を行い, それらの結果を総合した考究を試

本論文の要旨は, 第125回岐阜歯科学会例会(平成10年11月28日, 岐阜)において発表した.
(平成13年1月10日 受理)

みた。

実験材料および方法

1. 研究材料

研究材料は本大学にて外科的に剔出したエナメル上皮腫(34例)、エナメル上皮線維腫(3例)、エナメル上皮線維象牙質腫(4例)、エナメル上皮線維歯牙腫(3例)、歯牙エナメル上皮腫(2例)、複雑性歯牙腫(16例)および集合性歯牙腫(8例)の総計70例である。

2. 研究方法

これら腫瘍あるいは腫瘍性病変は、剔出後直ちに10%中性ホルマリンにて24時間固定し、切り出しを行い、通常に従ってパラフィン包埋した後、4 μm前後の連続切片とし、各切片はヘマトキシリン・エオジン染色を施すと同時に免疫組織化学的検索試料とした。

3. 免疫組織化学的検索

検索に供した各1次抗体は抗ケラチン(Dako, Car-

pinteria, California), 抗ビメンチン(Dako A/S, Glostrup), 抗ラミニン(Dako A/S, Glostrup), 抗テネイシン(Chemicon International, California), 抗アメロジェニン(東京医科歯科大学 下川仁彌太先生より分与), 抗細胞性フィブロネクチン(Locus genex, Helsinki), および抗PCNA(Santa Cruz Biotechnology, California)の7種であり、各試料切片を脱パラした後に0.3% H₂O₂メタノールにて内因性ペルオキシダーゼを阻し、0.1%トリプシン溶液で30分室温にて酵素処理を行い、各1次抗体と室温で2時間反応後、ストレプトアビジン-ビオチン・ペルオキシダーゼ法(LsAB2 kit, DAKO, 京都)を用い、ジアミノベンチジン(DAB)で2~3分間発色させ、ヘマトキシリンで対比核染色を行った。

結 果

1. 臨床的所見

今回、検索に供した歯原腫瘍70例の来院時年齢、性別、発症部位からみたそれぞれの臨床所見の概略はTable 1~3の如くであった。

1) エナメル上皮腫(34例)

来院時の年齢は9~74歳に及び、10~19歳に最も多く、平均年齢32.5歳で、男女比1.3:1であった。また、好発部位は左側下顎大白歯部(14例)と右側下顎大白歯部(9例)の如く下顎大白歯部であった。なお、この中には同側大白歯部から小白歯部におよぶものや、下顎角や下顎枝にまでおよぶものも含まれていた。

2) エナメル上皮線維腫(3例)

来院時年齢で2例は12歳、1例は47歳(平均23.6歳)で、男女比1:2、好発部位は下顎大白歯部であった。

3) エナメル上皮線維象牙質腫(4例)

来院時の年齢は21~61歳(平均年齢43.3歳)、男女比3:1であった。発症部位は下顎小・大白歯部が2例、上顎1例、下顎前歯部1例であった。

4) エナメル上皮線維歯牙腫(3例)

来院時の年齢は4~31歳(平均15.3歳)で、男女比1:2、発症部位は上下顎前歯部であった。

5) 歯牙エナメル上皮腫(2例)

来院時平均年齢27.5歳、男性のみに生じ、発症部位は下顎大白歯部と小白歯部であった。

6) 集合性歯牙腫(16例)

来院時年齢は5歳から52歳(平均22.0歳)にわたり、この中で10歳から19歳の10代の世代が最も多く、男女比はほぼ1:1であった。好発部位は前歯部から小白歯部が最も多く、上下顎ほぼ同率で、大白歯部に及んだものはわずか1例であった。

7) 複雑性歯牙腫(8例)

来院時年齢は11歳から最高66歳(平均24.0歳)、男女比はほぼ2:1であった。好発部位は前歯部が最も多く(6例)、その中で上下顎比はほぼ同数であった。なお、大白歯部発症例はわずか1例であった。

2. 病理組織学的所見

1) エナメル上皮腫

叢状型12例、濾胞型11例および嚢胞型11例であった。いずれも間質は疎から密な線維組織より成り、ここには歯乳頭状の間葉組織の存在を全く認めなかった。なお、腫瘍実質基底部に無構造でエオジン好性の硝子様物質の存在を認める例もあった。

2) エナメル上皮線維腫

エナメル上皮腫と歯原性線維腫に酷似した上皮性組織と間葉性組織とから成っていた。上皮性組織はエナメル上皮腫という叢状型と濾胞型が混在していたが、とくに叢状型の部分はヘマトキシリン好性の球形の核を持ち、細胞質に乏しい、いわゆる原始歯原上皮の索状増殖として認められた。間葉組織は、染色性に乏しい細胞質と、多角形や紡錘型をなす核を有する細胞がびまん性増殖を示し、歯原上皮の蕾状や濾胞状の増殖部では、その間葉細胞の密在する部位があった(Fig. 1)。

3) エナメル上皮線維象牙質腫

上皮組織は、一部にエナメル上皮腫に類似する部位もあったが、全体的には象牙質様組織の周囲に充実性増殖し、歯胚状構造の形成は認められなかった。間葉組織はエナメル上皮線維腫と比べると線維化傾向が強く、歯原線維腫あるいは歯乳頭との組織類似性に乏しかった。象牙質様組織は、象牙前質様から象牙細管状の細管構造を有するもの、さらには骨様象牙質を形成するもの等、症例によって異なっていた(Fig. 2)。

Table 1. The clinical findings of ameloblastoma cases

No.	age*	sex	location area
1	49	female	maxillary molar
2	40	female	mandibular angle
3	33	male	maxillary premolar
4	49	male	mandibular angle
5	40	male	mandibular canine
6	31	male	mandibular angle
7	11	male	mandibular molar
8	52	female	maxillary canine
9	21	female	mandibular molar
10	16	female	mandibular molar
11	11	male	mandibular molar
12	12	male	mandibular premolar
13	35	male	mandibular canine
14	26	female	mandibular molar
15	53	male	mandibular molar
16	55	female	mandibular angle
17	47	female	mandibular molar
18	14	male	mandibular molar
19	13	male	mandibular anterior
20	14	female	mandibular premolar
21	52	female	maxillary canine
22	10	male	maxillary premolar
23	66	female	mandibular molar
24	10	female	mandibular angle
25	20	male	mandibular molar
26	74	female	mandibular molar
27	20	male	mandibular angle
28	61	male	mandibular premolar
29	41	male	maxillary canine
30	17	male	mandibular angle
31	58	male	mandibular angle
32	9	male	mandibular molar
33	27	female	mandibular angle
34	17	female	mandibular angle

* age at the time of admitted to hospital

Average age at the time of admitted to hospital is 32.5.

Male : female=1.3 : 1

Site predilection is mandibular molar region including angle area

4) エナメル上皮線維歯牙腫

エナメル上皮線維腫に酷似した組織中に、正常歯胚(エナメル器)に類似した組織から、エナメル質と象牙質様組織から成る歯牙様硬組織の形成段階に至るすべての構造物形成を認めた(Fig. 3).

5) 歯牙エナメル上皮腫

集合性歯牙腫に似た組織中に、エナメル上皮が叢状型の1型とみなし得るような複雑な索状増殖をなし、ここには一部に歯胚状組織が存在するものの、歯乳頭に類似した間葉組織の増殖を殆ど認めなかった(Fig. 4-A, B).

6) 集合性歯牙腫

線維性組織に被包され、内部にエナメル質と象牙質を有する歯牙が数歯以上形成され、これらには歯原上

皮が全く存在しないものと存在するものがあり、歯原上皮を有する例は14例を数えた。その上皮の構造からマラッセの残存上皮様の歯原上皮が散在する例、充実性増殖を示す例、それらの扁平上皮化生した例、歯冠部に位置し円柱状で内エナメル上皮に類似した上皮を有する例(Fig. 5A)、および明らかに歯胚状構造を有する例(Fig. 5B)の5型に分類することができた。

7) 複雑性歯牙腫

線維性被膜に囲まれて、エナメル質、象牙質が一塊となった不規則な配列の歯牙様構造物が形成され、集合性歯牙腫と同様に、やはり5型に分類し得る歯原上皮を認めるもの7例を数えた。

3. 免疫組織化学的所見

今回用いた7種のマーカーの染色結果を要約すると

Table 2. The clinical findings of so-called odontogenic mixed tumors

No.	age*	sex	location area	tumor
1	12	female	mandibular molar	Ameloblastic fibroma
2	12	male	mandibular molar	
3	47	female	mandibular molar	
average age* 23.6				
1	37	female	mandibular molar to anterior	Ameloblastic fibro-dentinoma
2	61	male	maxillary molar to premolar	
3	21	male	mandibular premolar	
4	54	male	mandibular anterior	
average age* 43.3				
1	11	female	mandibular canine	Ameloblastic fibro-odontoma
2	31	male	mandibular premolar to anterior	
3	4	female	maxillary anterior	
average age* 15.3				
1	17	male	mandibular molar	Odontoameloblastoma
2	38	male	mandibular premolar to anterior	
average age* 27.5				

* age at the time of admitted to hospital

Table 3. The clinical findings of hard odontomas

No.	age*	sex	location area	histological type
1	13	female	maxillary anterior	Compound odontoma
2	20	female	mandibular premolar	
3	52	female	mandibular molar to anterior	
4	9	male	mandibular anterior	
5	28	male	maxillary anterior	
6	12	female	mandibular anterior	
7	5	female	maxillary deciduous canine	
8	9	male	mandibular anterior	
9	46	male	mandibular anterior	
10	31	male	maxillary anterior	
11	18	male	maxillary anterior	
12	21	male	mandibular anterior	
13	49	female	maxillary premolar to anterior	
14	16	female	maxillary anterior	
15	10	female	mandibular anterior	
16	13	female	maxillary anterior	
17	36	male	maxillary anterior	Complex odontoma
18	66	male	mandibular anterior	
19	20	male	mandibular anterior	
20	17	female	maxillary molar	
21	12	female	maxillary anterior	
22	18	male	maxillary anterior	
23	11	male	mandibular anterior	
24	12	female	maxillary premolar to anterior	

* age at the time of admitted to hospital

Average age at the time of admitted to hospital is 22.7.

Male : female=1 : 1

Site predilection is anterior region.

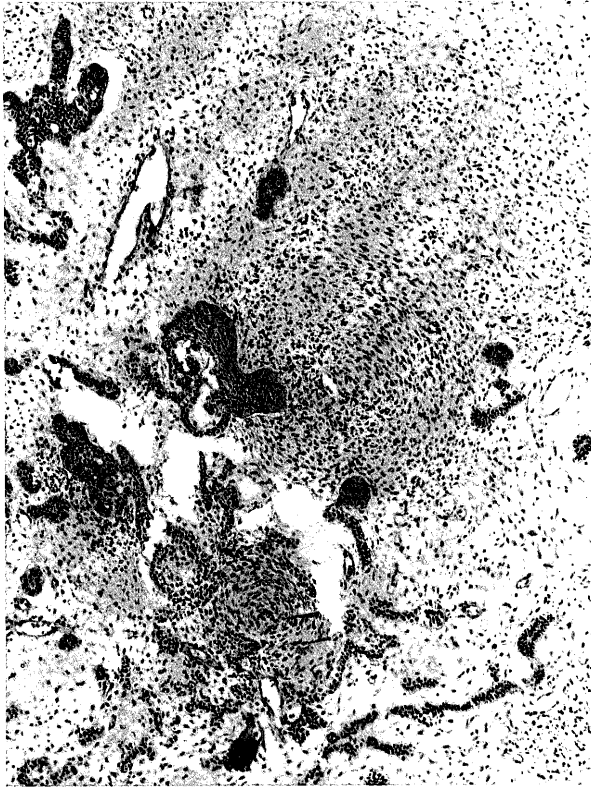


Fig. 1. Histopathological feature of ameloblastic fibroma (original magnification $\times 100$)



Fig. 2. Histopathological feature of ameloblastic fibro-dentinoma (original magnification $\times 100$)

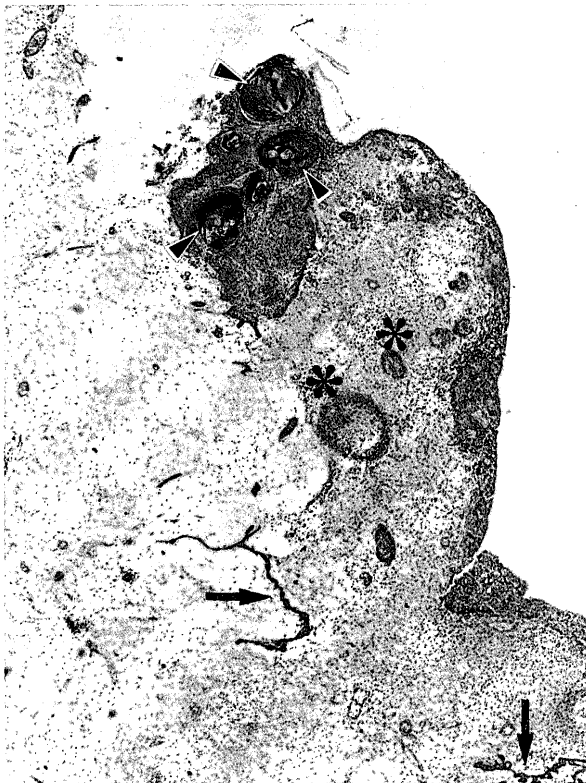


Fig. 3. Histopathological feature of ameloblastic fibro-odontoma. (original magnification $\times 20$)
Plexiform proliferations of odontogenic epithelium (arrows); enamel organ (asters); formation of teeth materials (arrowheads)

Table 4 の如くであった。

1) ケラチン

ケラチンは全症例の歯原上皮に認めたが、その局在傾向は、歯原上皮の分化の程度によって異なり、primitiveな歯原上皮には陰性細胞が多く、叢状構造や濾胞構造が明確になるに伴って陽性細胞が増える傾向を示した。そして濾胞状組織を形成した例では、エナメル髓に相当する細胞にも陽性を認め、さらに、エナメル上皮線維歯牙腫、歯牙エナメル上皮腫、歯牙腫において、歯牙様組織を形成しつつある歯原上皮、あるいは退化エナメル上皮には強陽性を示した(Fig. 6)。

2) ビメンチン

ビメンチンも被験症例のすべての間葉組織にその分布を認めたが、とくに、エナメル上皮線維歯牙腫の歯乳頭状組織は強い染色性を示した。なお、歯原上皮基底層部に形成された無構造層および歯牙様組織の前質、硬組織には陽性所見を得られなかった。

3) ラミニン

ラミニンもすべての症例中、上皮増殖巢の基底膜に一致して、連続性あるいは非連続性に陽性を示し、その中にはH・E所見で無構造の硝子様物質層として認められた部位も陽性を示した例もあったが、これはすべての症例にあてはまる所見ではなかった。また、エナメル上皮線維歯牙腫や歯牙エナメル上皮腫のように歯牙様組織を形成する例では、象牙前質およびエナメル基質にも陽性を示したが、硬性歯牙腫の中で石灰化

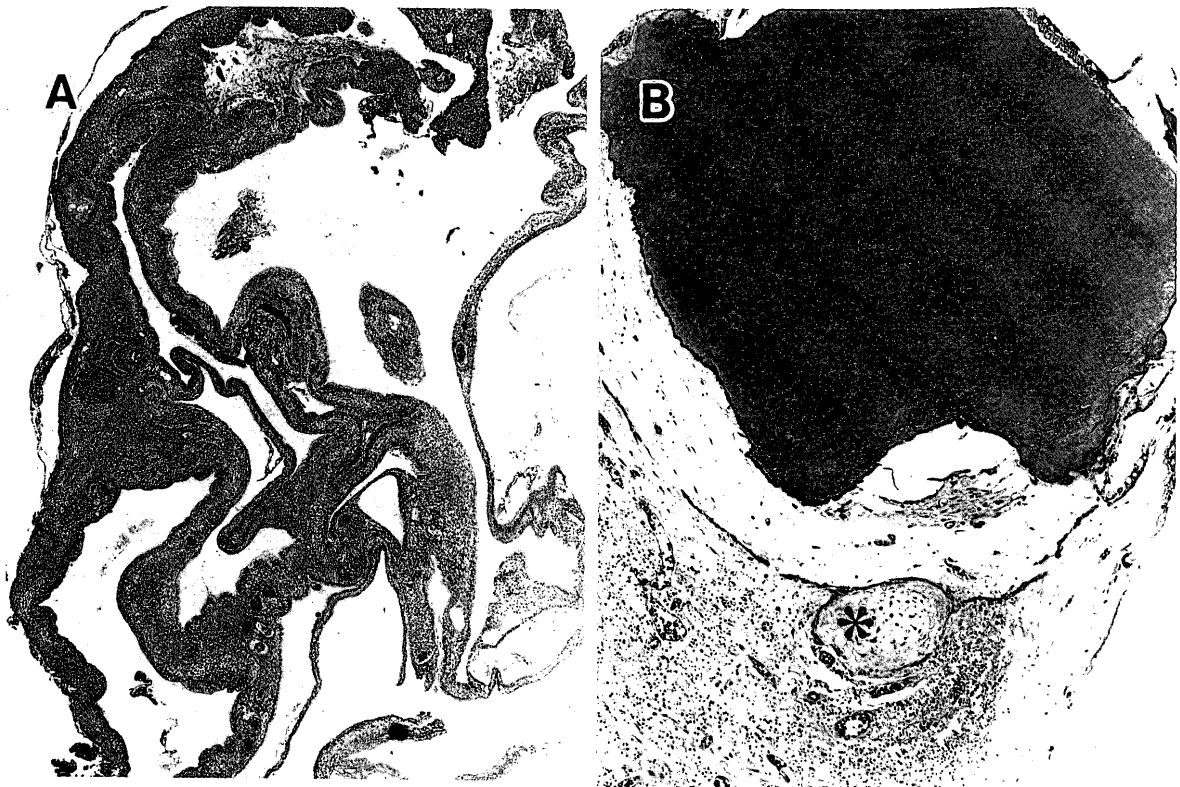


Fig. 4. Histopathological features of odontoameloblastoma

A) Proliferation of odontogenic epithelium (original magnification $\times 40$)

B) Formations of tooth materials and tooth germ like tissues (aster) (original magnification $\times 100$)

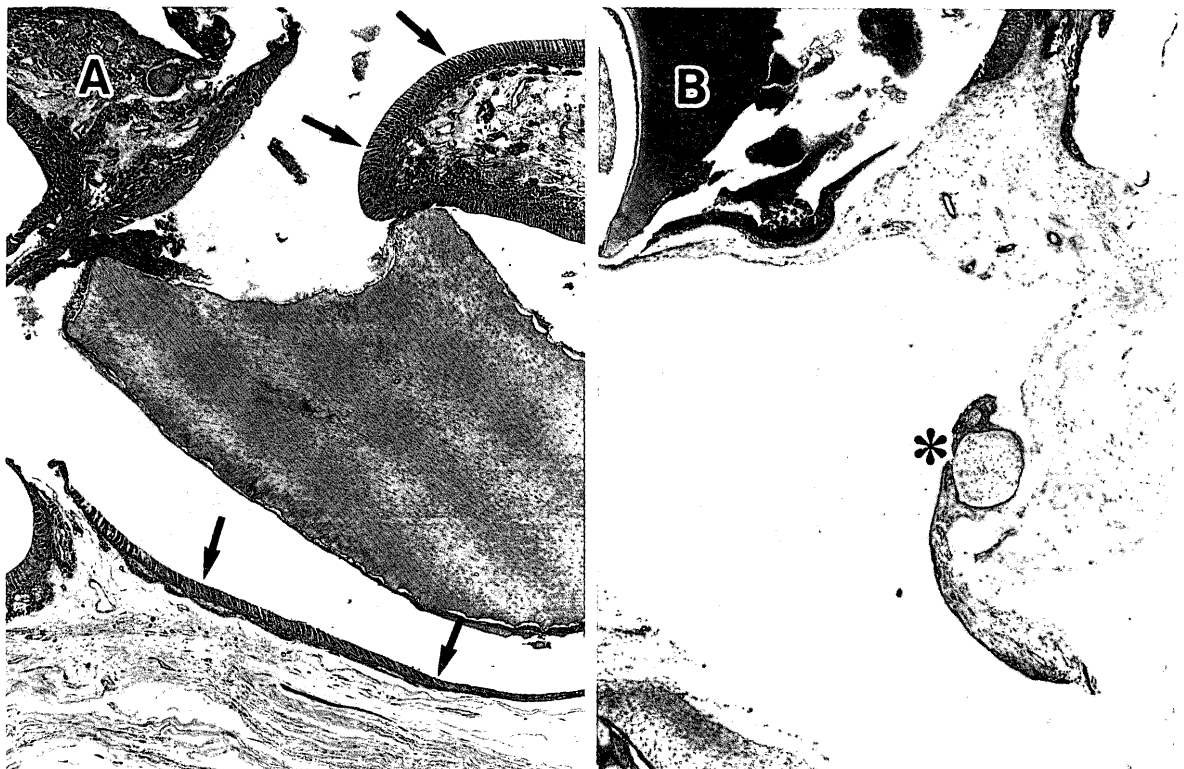


Fig. 5. Histopathological features of compound composite odontoma (original magnification $\times 100$)

A) Inner enamel epithelial cells (arrows)

B) Tooth germ like tissue (aster)

Table 4. Antibodies used for the results of immunohistochemical staining

Tumor	keratin(P)	vimentin(M)	laminin(P)	tenascin(M)	amelogenin(P)	cellular fibronectin(M)	PCNA(M)
Ameloblastoma	+	+	+	+	-	-	+
Ameloblastic fibroma	+	+	+	+	-	-	+
Ameloblastic fibro-dentinoma	+	+	+	+	-	-	+
Ameloblastic fibro-odontoma	+	+	+	+	+	+	++
Odontoameloblastoma	+	+	+	+	+	+	++
Compound odontoma	+	+	+	+	+	±	+
Complex odontoma	+	+	+	+	+	±	+

(M)/(P), mouse monoclonal antibody/rabbit polyclonal antibody

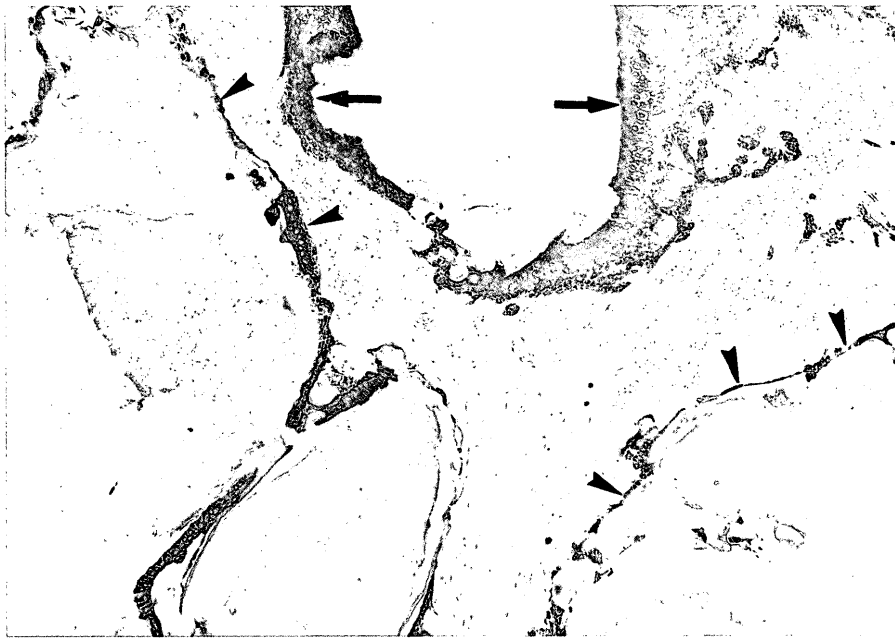


Fig. 6. Immunohistological findings of keratin in compound composite odontoma (original magnification $\times 100$)
Odontogenic epithelium (arrows) and reduced dental epithelium (arrow heads)

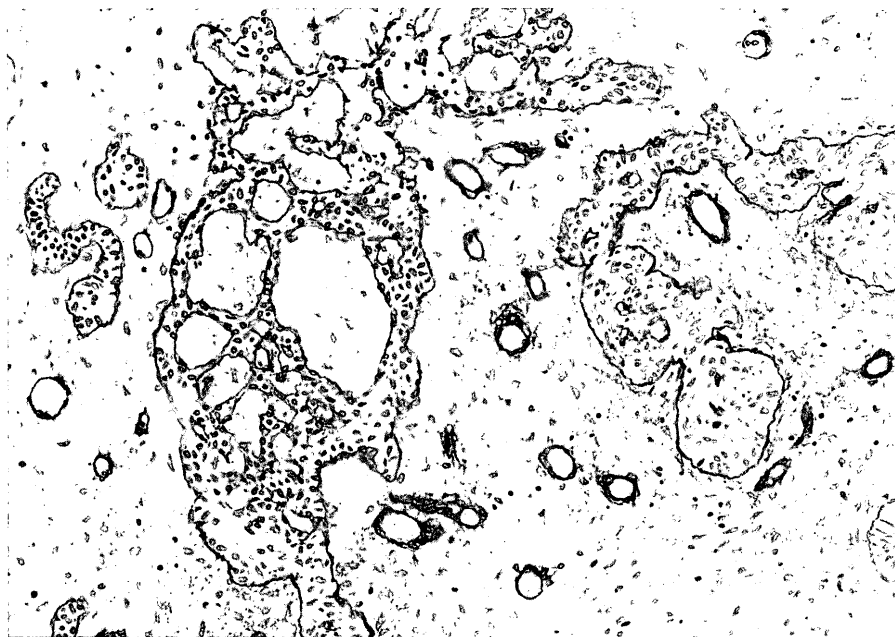


Fig. 7. Immunohistological findings of laminin at the basement membrane in ameloblastic fibroma (original magnification $\times 200$)

が進んだものでは陰性であった (Fig. 7).

4) テネイシン

エナメル上皮腫では、叢状型、濾胞型ともに、歯原上皮増殖巣の基底膜部に一致して陽性を示し、その所見はエナメル上皮線維腫と類似していた。

エナメル上皮線維象牙質腫では、象牙質様組織および、一部の歯原上皮増殖巣の基底膜に陽性を示した (Fig. 8A).

エナメル上皮線維歯牙腫および歯牙エナメル上皮腫では、歯原上皮増殖巣の付近の歯乳頭に類似した間葉組織にも広範囲に陽性部位を認めたが、歯牙様組織部においては陰性であった (Fig. 8B).

集合性および複雑性歯牙腫では、歯髓様組織および象牙質とその前質の一部に、また、歯原上皮を有する例では、歯牙エナメル上皮腫と同様にその基底層、および上皮そのものにも陽性を示した (Fig. 8C).

5) アメロジェニン

エナメル上皮腫、エナメル上皮線維腫およびエナメル上皮線維象牙質腫には陽性所見を得ることはできなかったのに対して、エナメル上皮線維歯牙腫、歯牙エナメル上皮腫、未成熟型の集合性および複雑性歯牙腫の上皮細胞に陽性所見を得た。

エナメル上皮線維歯牙腫では、エナメル器状組織と、歯牙様組織のエナメル質に相当する部位に陽性反応を示した。とくにエナメル器状組織では、正常歯胚のヘルトウィッヒの上皮鞘に相当する部位に局在する傾向を示したのが特徴的であった (Fig. 9A).

歯牙エナメル上皮腫では、エナメル上皮腫状の実質細胞、エナメル様組織、これをとりまく退化エナメル上皮様組織が陽性反応で、この所見は未成熟型の集合性や複雑性歯牙腫の局在性と類似していた (Fig. 9B).

6) 細胞性フィブロネクチン

細胞性フィブロネクチンもアメロジェニンと同じく、エナメル上皮腫、エナメル上皮線維腫、エナメル上皮線維象牙質腫には陽性細胞はなく、エナメル上皮線維歯牙腫、歯牙エナメル上皮腫および集合性や複雑性歯牙腫の歯原上皮に陽性細胞を認めた。その中で、エナメル上皮線維歯牙腫では、歯原上皮の索状増殖部の primitive な細胞とエナメル器状の円柱状細胞の一部にのみ限局性に陽性所見を得たのに対し、歯牙エナメル上皮腫ではほぼすべての歯原上皮が陽性を示した。また、集合性および複雑性歯牙腫では、歯原上皮の充実性増殖部のすべてと、エナメル芽細胞様の円柱状細胞の一部が陽性であった (Fig. 10).

7) PCNA

エナメル上皮腫では、叢状型、濾胞型および嚢胞型のいずれの上皮細胞にも陽性を示す細胞が認められた。しかし、強陽性細胞数は1つの胞巣、あるいは一視野にわずか数個を数えるのみで、この所見はエナメル上皮線維腫やエナメル上皮線維象牙質腫と同様であった。なおエナメル上皮線維腫の間葉組織では極くわずかな陽性細胞を認めたに過ぎなかったが、エナメル上皮線維象牙質腫の間葉では、陽性細胞数はこれより多い傾向を示した。

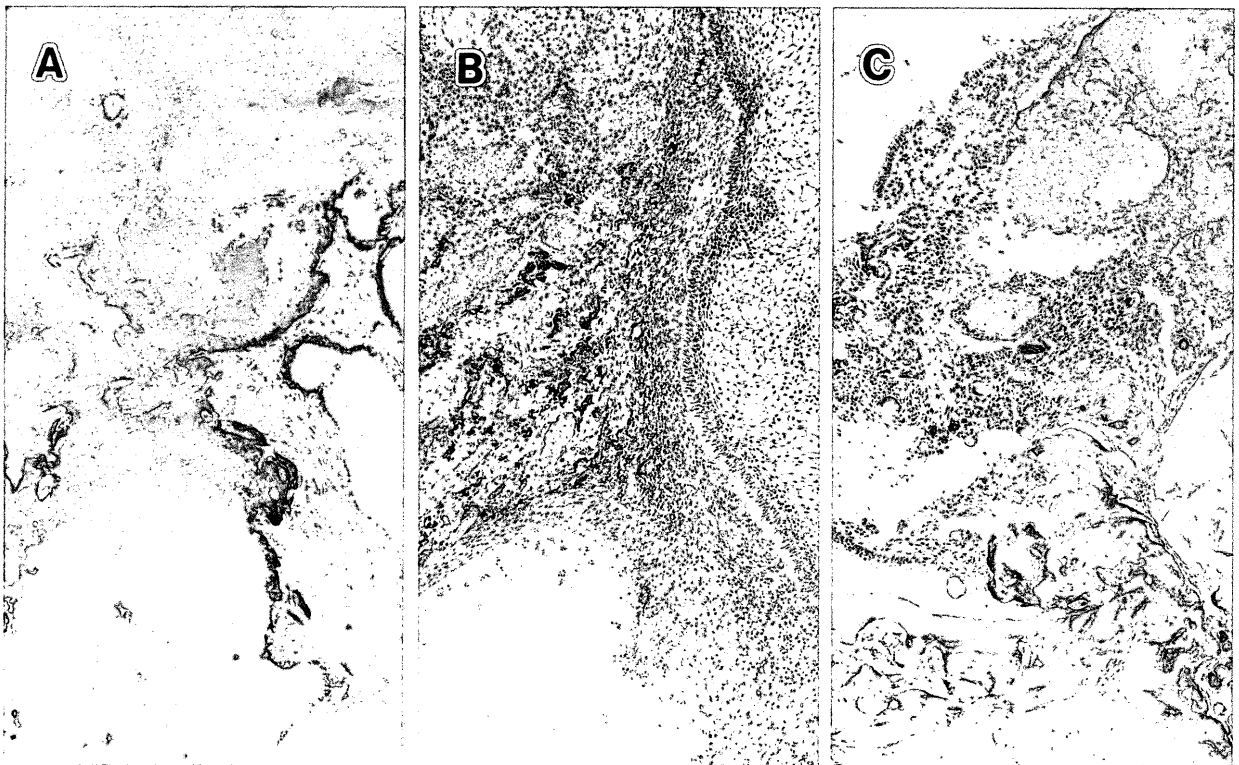


Fig. 8. Immunohistochemical findings of tenascin in ameloblastic fibro-dentinoma (A) (original magnification $\times 200$), ameloblastic fibro-odontoma (B), and complex composite odontoma (C) (original magnification $\times 100$)

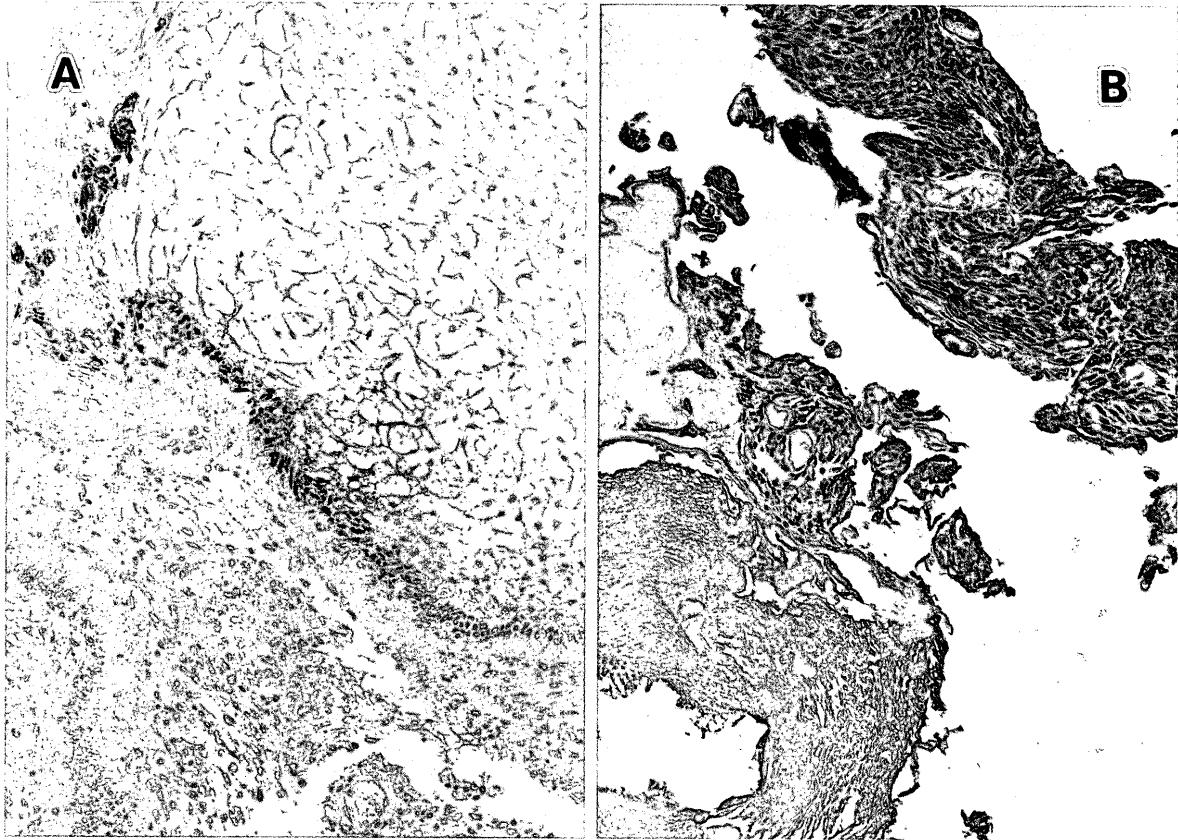


Fig. 9. Immunohistological findings of amelogenin in ameloblastic fibro-odontoma (A) (original magnification $\times 200$), and complex composite odontoma (B) (original magnification $\times 100$)

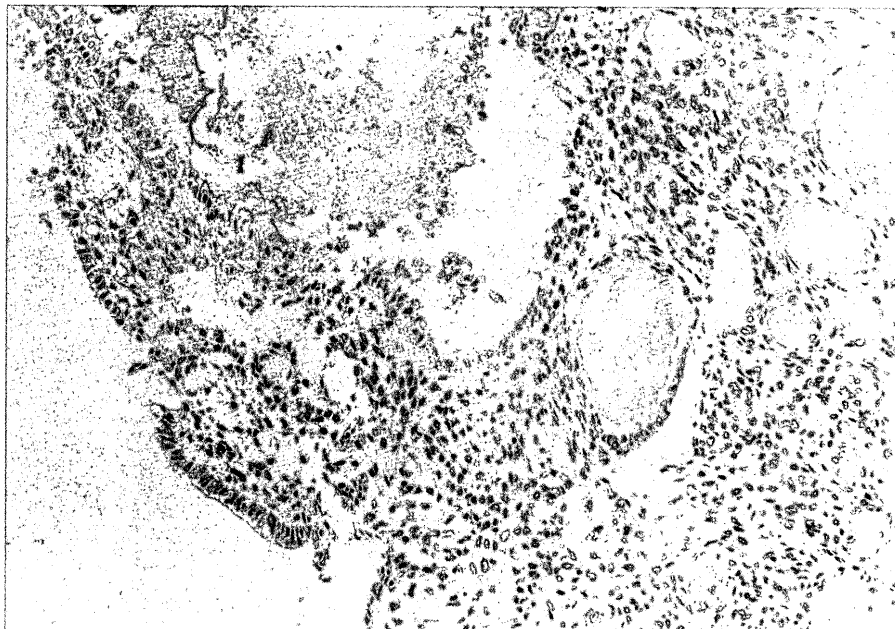


Fig. 10. Immunohistological findings of cellular-fibronectin at the odontogenic epithelium in compound composite odontoma (original magnification $\times 100$)

エナメル上皮線維歯牙腫では、上皮および間葉細胞とも、多くの細胞に強陽性所見を得たが、例外的に歯牙様硬組織をとりまく上皮、および間葉細胞には陰性と判定すべき細胞が多かった(Fig. 11A)。

これらに対して、歯牙エナメル上皮腫の上皮細胞は

ほとんどすべてが強陽性を示した(Fig. 11B)。

集合性および複雑性歯牙腫は、未成熟型の上皮細胞のわずかに陽性所見を認め、他ではほとんど陰性であった。

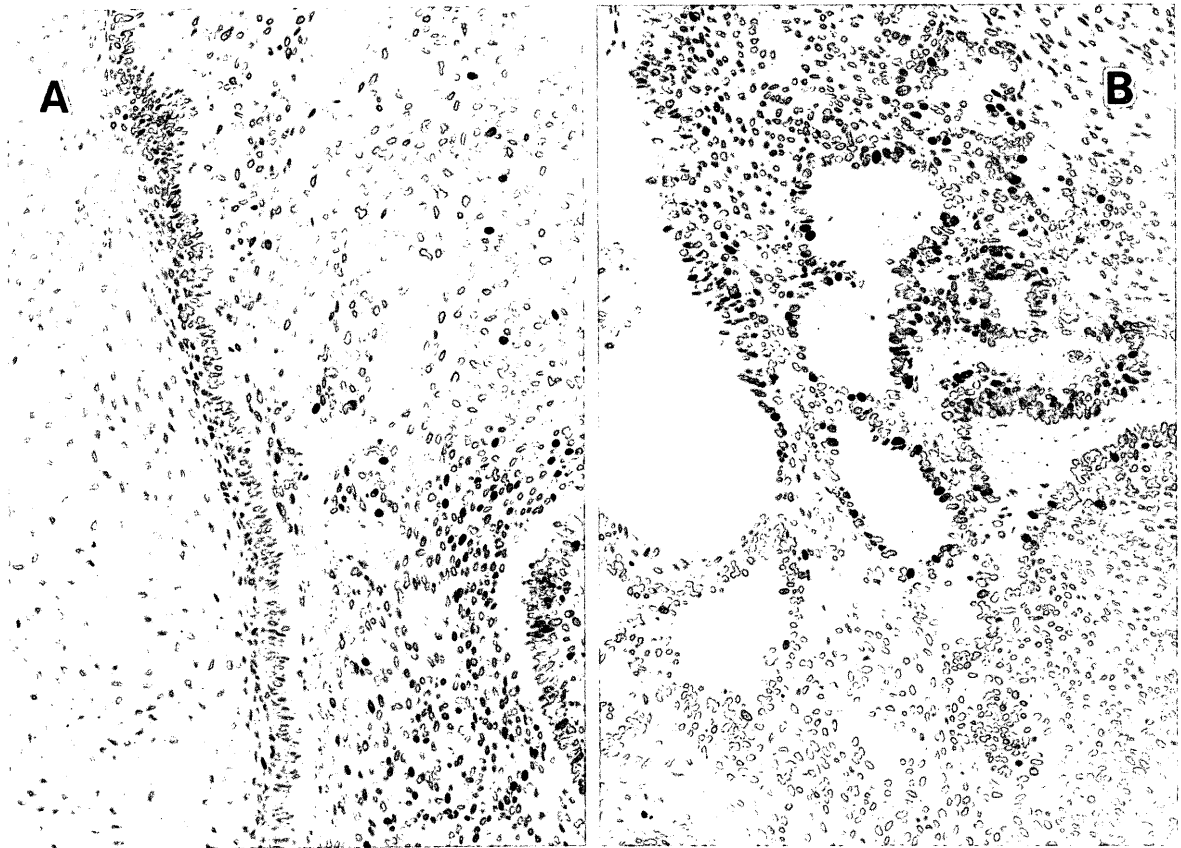


Fig. 11. Immunohistological findings of PCNA in ameloblastic fibro-odontoma (A), and odontameloblastoma (B) (original magnification $\times 200$)

考 察

最近のWHO³⁾の分類の中にも述べられているように、エナメル上皮線維腫、エナメル上皮線維象牙質腫、エナメル上皮線維歯牙腫、歯牙エナメル上皮腫は、発育段階にある集合性あるいは複雑性歯牙腫と鑑別する必要がある。しかし、その鑑別は容易でない。これは、これら腫瘍や腫瘍性病変の組織構造に類似点の多いことによるものである。そしてこの類似点がCahn and Blum⁴⁾やGorlinら⁵⁾、Lucas²⁾が提唱するように、エナメル上皮線維腫などのいわゆる混合性腫瘍が最終的には歯牙の形成に至る性状を有し、すべては同一の疾患であるとする論拠にもなっている。しかし、Gardner⁶⁾やSlootweg⁷⁾は逆の見解をとり、例えば、Slootweg⁷⁾はエナメル上皮線維腫が真の腫瘍であるのに対し、エナメル上皮線維歯牙腫は過誤腫であるとみなしている。このように相反する見解を明らかにするためには、多くの症例を検索材料として多方面からの検討が必要であるが、過去15年間に於ける内外の報告例の検索（エナメル上皮線維腫はかなり報告されているが、エナメル上皮線維象牙質腫やエナメル上皮線維歯牙腫は少なく、歯牙エナメル上皮腫はこの名称での報告はない⁸⁻¹⁵⁾こと）から明らかのように、元来、発症頻度が低い疾患群であり、この点が解明のための大きな障害の1つとなっている。今回、これら症例の若干の集積を得たの

で、臨床的、病理組織学および免疫組織化学的検索を総合した考究を試みた。

1. 臨床的所見による検討

各腫瘍あるいは腫瘍性病変の臨床的相同性を年齢、性別、好発部位について検討してみると、エナメル上皮腫は来院時平均年齢32.5歳、男女比1.3:1、好発部位は下顎大白歯部であり、エナメル上皮線維腫では23.6歳、1:2、下顎大白歯部、エナメル上皮線維象牙質腫では43.3歳、3:1、下顎小・大白歯部、エナメル上皮線維歯牙腫では15.3歳、1:1、下顎前歯部、歯牙エナメル上皮腫では27.5歳、男性、下顎小・大白歯部、集合性歯牙腫では22.0歳、1:1、前小臼歯部(上下顎同数)、複雑性歯牙腫では24.0歳、2:1、前歯部顎骨(上下顎同数)であった。これら腫瘍および腫瘍性病変の結果をこれまでの代表的な検索報告と比較検討してみると、エナメル上皮腫は、Small and Waldron¹⁶⁾の検索では来院時平均年齢38.9歳で、男性にやや多く、その80%は下顎とくに大白歯部に発症し、今回の検索と比較すると、年齢はやや低いものの30歳でありほぼ一致していた。エナメル上皮線維腫は、Slootweg¹⁷⁾の検索では平均年齢14.6歳で、その75%は下顎大白歯部に生じ、わずかに男性に多いとしており、我々の検索と比較すると、11歳近くの年齢差がみられ、女性に多かったものの、

好発部位には大差はなかった。エナメル上皮線維歯牙腫は、Slootweg¹⁷⁾の検索では平均年齢8.1歳で、小・大白歯部に好発し、上下顎に大差がないものや下顎に多いと統計しており、我々の前歯部好発とは異なっていた。歯牙エナメル上皮腫については、Gorlin¹⁸⁾は、平均年齢11.95歳、性差13:15、上下顎比17:11とし、今回の検索と比較すると年齢の10歳以上の開きがあった。集合性および複雑性歯牙腫は Budnick¹⁹⁾の統計では平均年齢14.8歳で男性にやや多いとし、またGorlin⁵⁾は集合性歯牙腫が上顎前歯部に多いのに対して、複雑性歯牙腫は大白歯部に多いとしている。これに対して、今回の検索では集合性歯牙腫は平均年齢がやや高く、また複雑性歯牙腫が大白歯部よりも前歯部に多かったという点で、かなり異なる結果になった。これら先人達および今回の臨床的所見を総合して分析してみると、対照としたエナメル上皮腫は年齢の点で他とはつながりのない腫瘍であること、また、エナメル上皮線維腫も、年齢はエナメル上皮腫以外の他疾患とほぼ同じかむしろ高いという点からみて、歯牙様組織を形成する腫瘍や腫瘍性病変の前駆的腫瘍とはみなし難かった。さらに好発部位からみても、前歯部に圧倒的に多い歯牙腫は他とのつながりは全くなかった。

以上のように、臨床的所見からはそれぞれは独立した腫瘍あるいは腫瘍性病変である可能性を否定できない結果になった。

2. 病理組織所見による検討

エナメル上皮腫の間質は歯原性間葉の性格を欠き、病理組織所見からは歯牙様組織形成の潜在性を全く窺うことはできなかったのはいうまでもなく、これに対してエナメル上皮線維腫では、一部の歯蕾状構造や原始的な濾胞状構造の周囲に、歯乳頭様間葉組織の細胞密度がとくに高い部分がみられ、その構造は歯胚の初期段階の様相を呈した。しかし、すべての症例において、これ以上の分化を認められず、これらの点のみを限りにおいて、本腫瘍からエナメル上皮線維象牙質腫やエナメル上皮線維歯牙腫等への移行の可能性は低いことが窺われた。

一方、エナメル上皮線維象牙質腫では、象牙質様組織周辺に歯原上皮の存在が認められ、ひいては象牙質の形成を誘導していることを示唆する所見が得られた。しかし、これらの歯原上皮は充実性増殖様式をとり、正常の歯胚で見られるようなエナメル器の構造を全く形成せず、ひいてはエナメル上皮線維歯牙腫や歯牙エナメル上皮腫への移行を窺わせるような所見はなく、Gardner⁶⁾やEversole and Tomich²⁰⁾の本腫瘍がエナメル上皮線維腫の一種とする考え方とは相反するものであった。

これに対して、エナメル上皮線維歯牙腫は集合性歯牙腫や複雑性歯牙腫に類似する歯牙様組織が形成されると同時に、エナメル上皮線維腫の組織構造を有し、

さらにその中にエナメル器状組織も形成され、エナメル上皮線維腫やエナメル上皮線維象牙質腫とは大きく異なっていた。また、歯牙エナメル上皮腫も歯牙様硬組織を形成していたが、エナメル上皮線維歯牙腫とは異なり、歯乳頭状の間葉組織の腫瘍性増殖は目立つものではなく、一部に歯胚状組織を有するものの、あくまでも歯原上皮のエナメル上皮腫に類似する実質組織が主体を占める点で、両者が性状の異なる腫瘍である可能性が高かった。

集合性歯牙腫および複雑性歯牙腫は、歯原上皮の様相からは5型に分類できたが、その中の歯牙形成に加えて歯胚様組織が存在するものや、歯牙様硬組織の歯冠をとり囲んで高円柱状の内エナメル上皮の存在するものは、未成熟型の歯牙腫とみなしうる例であって、Hansen and Ficarra²¹⁾が指摘しているように、エナメル上皮線維歯牙腫と判別のつけ難いものがあった。因みにSlootweg⁷⁾やBernhoftら²²⁾は、エナメル上皮線維歯牙腫は歯牙腫の幼若型とみなしている。

3. 免疫組織化学的検討

ケラチンは細胞内微細線維状タンパクであって、広く上皮細胞マーカーとして、また、上皮性腫瘍マーカーとして用いられている²³⁻²⁶⁾。今回の検索では、すべての歯原腫瘍の歯原上皮が陽性を示し、エナメル前質にもその局在を認めた。しかし、形態的にみてprimitiveな状態にあるとみなし得る歯原上皮では、陰性を示す細胞が多く、このような所見から、ケラチンの反応性は歯原上皮の成熟度に相関するのではないかという示唆を得たものの、本マーカーからは腫瘍間の特異性は見出せなかった。

ビメンチンもすべての症例の間葉組織に陽性所見が得られ、とくに、エナメル上皮線維歯牙腫の歯乳頭状組織では周囲の間質組織よりも強い染色性を示し、その所見は歯を形成しつつある部位の間葉組織がビメンチンの産生の旺盛であることを示唆したが、本マーカーの所見からも腫瘍間の特異性を見出すことはできなかった。

ラミニンは基底膜に必須の物質であることがMartin and Timpl²⁷⁾によって明らかにされ、Sakair²⁸⁾やLunstrumら²⁹⁾は、このラミニンがII型コラーゲンと共に、上皮下組織を上皮に結合させる役割をしていること、さらに、Liottaら³⁰⁾やBarkskyら³¹⁾は、悪性腫瘍において分化程度に対応して変化することを見出している。歯原腫瘍においては、Thesleff and Ekobloom³²⁾やSauk³³⁾は、上皮増殖巣の基底膜に連続性に認め、また、Heikinheimoら³⁴⁾は部分的に非連続性であり、これが浸潤性増殖につながる部位であるとみなしている。今回の検索でも、すべての例の上皮基底層に連続性あるいは非連続性に陽性所見を認め、やはり腫瘍間の特異性を見出せなかった。

テネイシンは、他の細胞外マトリックスと同様に、

胎生期において形態発生や細胞分化に重要な役割を演じている。歯の形成期においても、Chiquet-Ehrismannら³⁵⁾は鞘状に包まれた上皮の周囲の間葉組織にとりわけ多量にみられることから、その発育を支配していることを示唆し、Thesleffら³⁶⁾は歯牙形成の過程で消長を反復し、象牙芽細胞分化期には基底膜に局在し、やがて硬組織形成細胞への分化以降は消退することを観察している。また、Mackieら³⁷⁾、Stamp³⁸⁾ならびにAnbazhaganら³⁹⁾によって、乳腺癌、基底細胞癌、扁平上皮癌に出現することが明らかにされ、Mackieら³⁷⁾やInagumaら⁴⁰⁾によって良性腫瘍には存在しないことが明らかにされている。しかし、Heikinheimoら³⁴⁾の検索では、良性腫瘍であるエナメル上皮線維腫の間葉組織すべてに陽性所見を得ている。今回の検索でも、すべての例で、歯原上皮増殖巣の基底膜付近に局在傾向を認め、とくに、エナメル上皮線維歯牙腫および歯牙エナメル上皮腫における歯乳頭状間葉組織中の広範囲局在と、集合性および複雑性歯牙腫の歯髄組織の陽性所見を対比してみると、これら疾患のテネイシンは腫瘍化に関連するのみならず、歯の形成にも関与していることを示唆するものであった。

細胞性フィブロネクチンは胎生期には通常的に見られ、細胞外マトリックスの構成要素として組織分化に関与している。歯の形成期においても、Lindeら⁴¹⁾やNadimi and Toto⁴²⁾は、歯乳頭の血管壁や前象牙質層に局在し、成熟象牙芽細胞や石灰化象牙質には存在しないことから、直接的には石灰化に関係しないが、象牙芽細胞の分化と成熟に影響を与えるものであることを示唆している。このように、本物質は成人には本来存在しないが、Vartioら⁴³⁾は悪性腫瘍の間質には再び現れることを見出し、Loridon-Rosaら⁴⁴⁾は胎児型細胞性フィブロネクチンが腫瘍の悪性化に強く関係していることを示唆している。さらに、Peltonenら⁴⁵⁾は、免疫組織学的検索および*in situ* hybridizationによって、基底細胞癌の実質上皮がこれを産生することを明らかにしている。本研究において、歯原性腫瘍では良性腫瘍でも本物質を産生すること、そしてそれはエナメル上皮線維歯牙腫、歯牙エナメル上皮腫、集合性および複雑性歯牙腫の歯原上皮のみに局在するという特異性を示すことを認め、ひいては、エナメル上皮線維歯牙腫以下の腫瘍ないし腫瘍性病変の細胞性フィブロネクチンは歯原上皮が産生し、象牙芽細胞の分化に関与し、同時に、エナメル上皮腫、エナメル上皮線維腫ならびにエナメル上皮線維象牙質腫の一群と、エナメル上皮線維歯牙腫以下の歯牙様組織を形成する一群とは明らかに性状が異なっていることが示唆された。

アメロジェニンはエナメルリンと共に、エナメルマトリックスの主要タンパクであること⁴⁶⁾、エナメル芽細胞によって産生されること⁴⁷⁻⁴⁹⁾が明らかにされ、さらに、Nanciら⁵⁰⁾とHeroldら⁵¹⁾は免疫電顕的観察によって、

エナメル芽細胞の分泌期および成熟期に細胞内のsecretory pathwayに局在することを見出した。Sakuら⁵²⁾はこのようなアメロジェニンを腺様歯原性腫瘍、石灰化性上皮性歯原腫瘍、石灰化性歯原嚢胞を対象としてケラチンと対比しつつ免疫組織学的に観察し、各腫瘍中の石灰化物をとりまく腫瘍細胞と硝子滴状物質に陽性を示したのに対して、ケラチンは陰性であったと報告している。今回の検索では、アメロジェニンはテネイシンや細胞性フィブロネクチンと同じく、エナメル上皮線維歯牙腫以下の腫瘍や腫瘍性病変のみに陽性を示し、その局在性は、エナメル上皮線維腫では正常歯胚のヘルトウィッヒの上皮鞘に相当する部位のみ、また、歯牙エナメル上皮腫や集合性および複雑性歯牙腫では退化エナメル上皮に至るすべての分化段階の歯原上皮に局在するという特異性を示した。このようなアメロジェニンの特異的局在性は、正常歯胚における本物質の局在と相関するものであって、エナメル上皮腫、エナメル上皮線維腫、エナメル上皮象牙質腫の歯原上皮とは根本的に異なる性状を有するものであることが示唆された。

以上の免疫組織学的検索を総合してみると、エナメル上皮腫は別として、いわゆる歯原性混合腫瘍が、エナメル上皮線維腫を出発点とする一連の腫瘍や腫瘍性病変ではなく、少なくともエナメル上皮線維腫やエナメル上皮線維象牙質腫と、エナメル上皮線維歯牙腫以下の歯牙を形成する疾患とは別種のものであることが窺えた。

さらに、これら腫瘍や腫瘍性病変の実質細胞の増殖性についてPCNAをマーカーとして検討した。PCNAはBrdUとともに、細胞増殖活性を知るためのマーカーとして確立され^{53, 54)}、とくに腫瘍細胞の検索に頻用されている。歯原腫瘍でも、Sekineら⁵⁵⁾はエナメル上皮線維歯牙腫におけるPCNAとBrdUの反応性を検索し、PCNAのlabeling indexは上皮成分が2.2%、間葉成分が7.7%であり、BrdUのそれはそれぞれ0.9%と2.1%であることを報告している。今回のPCNAの染色性および陽性細胞数の両面からの検討では、集合性および複雑性歯牙腫以外のエナメル上皮腫を含めたすべての腫瘍の実質細胞が増殖の潜在性を有しているとみなし得、この点で、いわゆる歯牙腫がほとんど増殖性のない疾患であることが明らかであった。また、これに加えて、歯牙エナメル上皮腫の上皮細胞の陽性細胞数が多いのに加えて染色性も強いことから、本腫瘍が最も著しい増殖性を有していることが示唆された。

結 論

今回、いわゆる歯原性混合腫瘍についてエナメル上皮腫を対照として検索した結果、以下の結論が得られた。

1. 臨床所見から、エナメル上皮腫、エナメル上皮線維腫、エナメル上皮線維象牙質腫はエナメル上皮線維歯牙腫以下と異質である。
2. 病理組織学的所見から、エナメル上皮腫は元より、エナメル上皮線維腫とエナメル上皮線維象牙質腫は成熟段階へ向かう歯胚様組織の形成がない。従って歯牙様組織の形成を窺うことのできない腫瘍であって、やはりエナメル上皮線維歯牙腫以下とは異なる腫瘍であることが示唆された。
3. 免疫組織化学的検索から、エナメル上皮線維歯牙腫以下が細胞性フィブロネクチン、アメロジェニンを中心に類似の反応性を示すものの、PCNA所見か

- らエナメル上皮線維歯牙腫や歯牙エナメル上皮腫が歯牙腫と相関性がないことが窺え、最も相関性の高いエナメル上皮線維歯牙腫と歯牙エナメル上皮腫も、前者が間葉成分の増殖を伴いながら増大するのに対して、後者は間葉成分を殆ど伴わず、上皮のみが増殖するという点において大きく異なっていた。
4. 以上から、いわゆる歯原性混合腫瘍はそれぞれが独立した疾患である可能性が極めて高いという結論を得た。

本実験を遂行するにあたり、抗アメロジェニン抗体を分与していただいた東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、生体支持組織学系、生体硬組織再生学講座、硬組織薬理学分野 下川仁彌太先生に心より御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Thoma, K. H. and Goldman, H. M. : Odontogenic tumors. A survey of seventy-five cases. *Am. J. Orthodont. Oral Surg.*, **32** : 763~791, 1946.
- 2) Lucas, R. B. : Pathology of tumours of the oral tissues (Nomenclature and classification of oral tumours), 4th ed., Churchill Livingstone (Edinburgh), 25~28, 1984.
- 3) Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J. and Shear, M. : Histological Typing of Odontogenic Tumours in the series World Health Organization, International Histological Classification of Tumours (Introduction, Histological classification of odontogenic tumours), 2nd ed., Springer-Verlag (Berlin), 1~9, 1992.
- 4) Cahn, L. R. and Blum, T. : Ameloblastic Odontoma: case report critically analyzed. *J. Oral Surg.*, **10** : 169~170, 1952.
- 5) Gorlin, R. J., Caudhry, A. P. and Pindborg, J. J. : Odontogenic tumors; classification, histopathology, and clinical behavior in man and domesticated animals. *Cancer*, **14** : 73~101, 1961.
- 6) Gardner, D. G. : The mixed odontogenic tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **58** : 166~168, 1984.
- 7) Sloomweg, P. J. : An analysis of the interrelationship of the mixed odontogenic tumors-ameloblastic fibroma, ameloblastic fibro-odontoma, and the odontomas. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **51** : 266~276, 1981.
- 8) Baroni, C., Farneti, M., Stea, S. and Rimondini, L. : Ameloblastic fibroma and impacted mandibular first molar. A case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **73** : 548~549, 1992.
- 9) Brethaux-Bardinon, M. P., Ferkadji, N. and Deffez, J. P. : Ameloblastic fibroma. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, **95** : 75~77, 1994.
- 10) Junquera, L. M., Albertos, J. M., Floriano, P., Calvo, N. and Santos, J. : Ameloblastic fibroma : report of two cases. *Int. J. Paediatr. Dent.*, **5** : 181~186, 1995.
- 11) Ulmansky, M., Bodner, L., Praetorius, F. and Lustmann, J. : Ameloblastic fibrodentinoma : report on two new cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, **52** : 980~984, 1994.
- 12) Akal, U. k., Gunhan, O. and Guler, M. : Ameloblastic fibrodentinoma. Report of two cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **26** : 455~457, 1997.
- 13) Favia, G. F., Di-Alberti, L., Scarano, A. and Piattelli, A. : Ameloblastic fibro-odontoma: report of two cases. *Oral-Oncol.*, **33** : 444~446, 1997.
- 14) Ozer, E., Pabuccuoglu, U., Gunbay, U., Sarioglu, S. and Aktas, S. : Ameloblastic fibro-odontoma of the maxilla: case report. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, **21** : 329~331, 1997.
- 15) Villareal, P. M., Junquera, L. M., Albertos, J. M., Molina, R. and Gonzalez, S. : Ameloblastic fibro-odontoma. Clinical aspects and review of the literature. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, **98** : 349~353, 1998.
- 16) Small, I. A. and Waldron, C. A. : Ameloblastomas of the jaws. *Oral Surg.*, **8** : 281~297, 1955.
- 17) Sloomweg, P. J. : Epithelio-mesenchymal morphology in ameloblastic fibro-odontoma: a light and electron microscopic study. *J. Oral Pathol.*, **9** : 29~40, 1980.
- 18) Gorlin, R. J., Meslin, L. H. and Brodey, R. : Odontogenic tumors in man and animals : Pathologic classification and clinical behavior-A review, *Ann. NY Acad. Sci.*, **108** : 722~771, 1963.
- 19) Budnick, S. P. : Compound and complex odontomas. *Oral surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **42** : 501~506, 1976.
- 20) Eversole, L. R., Tomich, C. E. : Histogenesis of odon-

- togenic tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, **32** : 569~581, 1971.
- 21) Hansen, L. S. and Ficarra, G. : Mixed odontogenic tumors: an analysis of 23 new cases. *Head and Neck Surg.*, **10** : 330~343, 1988.
 - 22) Bernhoft, C. H., Bang, G. and Gilhuus-moe, O. : Ameloblastic fibro-odontoma. *Int. J. Oral Surg.*, **8** : 241~244, 1979.
 - 23) Franke, W. W., Schiller, D. L., Moll, R., Winter, S., Schmid, E., Engelbrecht, I., Denk, H., Krepler, R. and Platzter, B. : Diversity to cytokeratins. Differentiation specific expression of cytokeratin polypeptides in epithelial cells and tissues. *J. Mol. Biol.*, **153** : 933~959, 1981.
 - 24) Gabbiani, G., Kapanci, Y., Barazzzone, P. and Franke, W. W. : Immunochemical identification of intermediate-sized filaments in human neoplastic cells: A diagnostic aid for the surgical pathologist. *Am. J. Pathol.*, **104** : 206~216, 1981.
 - 25) Loning, T., Caselitz, J., Seifert, K., Weber, K. and Osborn, M. : Identification of Langerhans cells : simultaneous use of sera to intermediate filaments, T 6 and HLA-DR antigens on oral mucosa, human epidermis and their tumours. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*, **398** : 119~128, 1982.
 - 26) Moll, R., Krepler, R. and Franke, W. W. : Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation*, **23** : 256~269, 1983.
 - 27) Martin, G. R. and Timpl, R. : Laminin and other basement membrane components. *Annu. Rev. Cell Biol.*, **3** : 57~85, 1987.
 - 28) Sakai, L. Y., Keene, D. R., Morris, N. P. and Burgeson, R. E. : Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. *J. Cell. Biol.*, **103** : 1577~1586, 1986.
 - 29) Lunstrum, G. P., Sakai, L. Y., Keene, D. R., Morris, N. P. and Burgeson, R. E. : Large complex globular domains of type VII procollagen contribute to the structure of anchoring fibrils. *J. Biol. Chem.*, **261** : 9042~9048, 1986.
 - 30) Liotta, L. A., Tryggvason, K., Garbisa, S., Hart, I., Foltz, C. M. and Shafie, S. : Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature*, **284** : 67~68, 1980.
 - 31) Barksy, S. H., Siegal, G. P., Jannotta, F. and Liotta, L. A. : Loss of basement membrane components by invasive tumors but not by their benign counterparts. *Lab. Invest.*, **49** : 140~147, 1983.
 - 32) Thesleff, I. and Ekoblom, P. : Distribution of keratin and laminin in ameloblastoma. Comparison with developing tooth and epidermoid carcinoma. *J. Oral Pathol.*, **13** : 85~96, 1984.
 - 33) Sauk, J. J. : Basement membrane confinement of epithelial tumor islands in benign and malignant ameloblastomas. *J. Oral Pathol.*, **14** : 307~314, 1985.
 - 34) Heikinheimo, K., Morgan, P. R., Happonen, R. P., Stenman, G. and Virtanen, I. : Distribution of extracellular matrix proteins in odontogenic tumours and developing teeth. *Virchows Archiv B cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, **61** : 101~109, 1991.
 - 35) Chiquet-Ehrismann, R., Mackie, E. J., Pearson, C. A. and Sakakura, T. : Tenascin : An extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell*, **47** : 131~139, 1986.
 - 36) Thesleff, I., Mackie, E., Vainio, S. and Chiquet-Ehrismann, R. : Changes in the distribution of tenascin during tooth development. *Development*, **101** : 289~296, 1987.
 - 37) Mackie, E. J., Chiquet-Ehrismann, R., Pearson, C. A., Inaguma, Y., Taya, K., Kawarada, Y. and Sakakura, T. : Tenascin is a stromal marker for epithelial malignancy in the mammary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **84** : 4621~4625, 1987.
 - 38) Stamp, G. W. : Tenascin distribution in basal cell carcinomas. *J. Pathol.*, **159** : 225~229, 1989.
 - 39) Anbazhagan, R., Sakakura, T. and Gusterson, B. A. : The distribution of immuno-reactive tenascin in the epithelial-mesenchymal junctional areas of benign and malignant squamous epithelia. *Virchows Arch. B Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, **59** : 59~63, 1990.
 - 40) Inaguma, Y., Kusakabe, M., Mackie, E. J., Pearson, C. A., Chiquet-Ehrismann, R. and Sakakura, T. : Epithelial induction of stromal tenascin in the mouse mammary gland : from embryogenesis to carcinogenesis. *Dev. Biol.*, **128** : 245~255, 1988.
 - 41) Linde, A., Johansson, S., Johansson, R. and Jontell, M. : Localization of fibronectin during dentinogenesis in rat incisor. *Arch. Oral Biol.*, **27** : 1069~1073, 1982.
 - 42) Nadimi, H. and Toto, P. D. : Product identification of ameloblastomas : an immunohistochemical study. *J. Oral Pathol.*, **15** : 439~444, 1986.
 - 43) Vartio, T., Laitinen, L., Narvanen, O., Cutolo, M., Thornell, L. E., Zardi, L. and Virtanen, I. : Differential expression of the ED sequence-containing form of cellular fibronectin in embryonic and adult human tissues. *J. Cell Sci.*, **88** : 419~430, 1987.
 - 44) Loidon-Rosa, B., Vielh, P., Matsuura, H., Clausen, H., Cuadrado, C. and Burtin, P. : Distribution of oncofetal fibronectin in human mammary tumors : immunofluorescence study on histological sections. *Cancer res.*, **50** : 1608~1612, 1990.
 - 45) Peltonen, J., Jaakkola, S., Lask, G., Virtanen, I. and Uitto, J. : Fibronectin gene expression by epithelial tumor cells in basal cell carcinoma: an immunocytochemical and in situ hybridization study. *J. Invest. Dermatol.*, **91** : 289~293, 1988.
 - 46) Termine, J. D., Belcourt, A. B., Christners, P. J., Conn, K. M. and Nylen, M. U. : Properties of dissociatively extracted fetal tooth matrix proteins. *J. Biol. Chem.*, **255** : 9760~9768, 1980.

- 47) Graver, H. T., Herold, R. C., Chung, T. Y., Christner, P. J., Pappas, C. and Rosenbloom, J. : Immunofluorescent localization of amelogenins in developing bovine teeth. *Dev. Biol.*, **63** : 390~401, 1978.
- 48) Slavkin, H. C., Zeichner-David, M., MacDougall, M., Bringas, P., Bessem, C. and Honig, L. S. : Antibodies to murine amelogenins : localization of enamel proteins during tooth organ development in vitro. *Differentiation*, **23** : 73~82, 1982.
- 49) Christner, P. J., Lally, E. T., Miller, R. D., Leontzwich, P., Rosenbloom, J. and Herold, R. C. : Monoclonal antibodies to different epitopes in amelogenins from fetal bovine teeth recognize high-molecular-weight components. *Arch. Oral Biol.*, **30** : 849~854, 1985.
- 50) Nanci, A., Slavkin, H. C. and Smith, C. E. : Immunocytochemical and radioautographic evidence for secretion and intracellular degradation of enamel proteins by ameloblasts during the maturation stage of amelogenesis in rat incisors. *Anat. Rec.*, **217** : 107~123, 1987.
- 51) Herold, R. C., Boyde, A., Rosenbloom, J. and Lally, E. T. : Monoclonal antibody and immunogold cytochemical localization of amelogenins in bovine secretory amelogenesis. *Arch. Oral Biol.*, **32** : 439~444, 1987.
- 52) Saku, T., Okabe, H. and Shimokawa, H. : Immunohistochemical demonstration of enamel proteins in odontogenic tumors. *J. Oral Pathol. Med.*, **21** : 113~119, 1992.
- 53) Sasaki, K., Ogino, T. and Takahashi, M. : Immunological determination of labeling index on human tumor tissue sections using monoclonal anti-BrdUrd antibody. *Stain Technol.*, **61** : 155~161, 1986.
- 54) Tsuji, T., Sasaki, K., Kimura, Y., Yamada, K., Mori, M. and Shinozaki, F. : Measurement of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and its clinical application in oral cancers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, **21** : 369~372, 1992.
- 55) Sekine, J., Kitamura, A., Ueno, K., Sano, K., Inokuchi, T., Takahashi, H. and Okabe, H. : Cell kinetics in mandibular ameloblastic fibro-odontoma evaluated by bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry: case report. *Brit. J. Oral & Maxillofac Surg.*, **34** : 450~453, 1996.

Clinicopathological and Immunohistochemical Study of So-called Odontogenic Mixed Tumor

SHINYA NAKAMURA, MOTOHIKO NAGAYAMA and HIROSHI TAKEUCHI

Department of Oral Pathology, Asahi University School of Dentistry

(Chief : Prof. Hiroshi Takeuchi)

1851 Hozumi-cho, Motosu-gun, Gifu Pref., 501-0296, Japan

Key words : So-called odontogenic mixed tumor, Clinicopathology, Immunohistochemistry, Cellular-fibronectin, Amelogenin

SUMMARY *There is still considerable controversy in the literature concerning the interrelationship of the group of odontogenic tumors that are sometimes referred to as mixed odontogenic tumors. The purpose of this study was further elucidate the interrelationship using clinicopathological and immunohistochemical investigations of ameloblastic fibroma (3 cases), ameloblastic fibro-dentinoma (4 cases), ameloblastic fibro-odontoma (3 cases), odonto-ameloblastoma (2 cases) and hard odontoma (24 cases). Clinical parameters such as age, sex and location of lesions were not related to the tendency of these tumors or tumor-like lesions to proceed to hard odontoma. Immunohistochemical examination showed that amelogenin and cellular-fibronectin were positive in ameloblastic fibro-odontoma, odonto-ameloblastoma and immature hard odontoma, while keratin, vimentin, laminin and tenascin were found in all tumors in this study. Ameloblastic fibro-odontoma and odonto-ameloblastoma were strongly positive for proliferating cell nuclear antigen (PCNA) but hard odontoma was negative. Immunohistochemical observation also indicated that the natures of the five lesions, which are all classified as so-called odontogenic mixed tumor, are basically different.*