

令和 3 年 6 月 13 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09478

研究課題名(和文) 赤唇再建・再生に向けての組織化学および分子生物学的研究

研究課題名(英文) Histochemical and molecular-biological research for the purpose of vermilion regeneration and reconstruction

研究代表者

杠 俊介 (YUZURIHA, Shunsuke)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10270969

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：白唇、赤唇および口唇粘膜の組織学的特徴とそれぞれの上皮におけるサイトケラチンの発現様式の結果から、赤唇の上皮は白唇と類似した組織であると推測される。赤唇には、白唇内に豊富に存在する毛包や脂腺といった皮膚付属器が無いものの、上皮直下の血管量については両方で差が無かった。赤唇の上皮直下に口輪筋が存在していたことから、赤唇が赤いのはその透明な表皮を通して口輪筋を透見している可能性が高いと考えた。赤唇上皮は、色素量から上眼瞼、陰部、臀部の皮膚に近似していた。しかし、赤く、付属器の無い表皮を有した赤唇組織は貴重であり、口唇の様々な手術時に赤唇組織をできるだけ温存することを心がけるべきである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

上皮組織としては希少でユニークな赤唇組織に完全に置き換えられる組織は身体他の部位には存在しない。そのため、まず熱傷を含む外傷の治療、手術による切除および口唇裂などの口唇を含む先天異常の手術の際に、赤唇組織を可及的に温存するよう努めなければならない。その組織を失ってしまった症例を治療するために、赤唇のような下層の筋肉の赤色を透見させる皮膚付属器の無い複合上皮を再建および再生するために、本研究成果はその基盤とデータとすることが出来る。

研究成果の概要(英文)：Considering the histological features of the white lip, vermilion and labial mucosa and the results of the expression pattern of cytokeratin in each epithelium, it is inferred that the epithelium of the vermilion is a tissue similar to that of the white lip. Although the vermilion does not have skin appendages such as hair follicles and sebaceous glands that were abundant in the white lip, there was no difference in the amount of blood vessels just below the epithelium. Because the orbicularis oris muscle was present just below the epithelium in the vermilion, it was considered that the red color of the vermilion was possibly the color of the orbicularis oris muscle through the transparent epidermis of it. Surgeons should aim to preserve the vermilion tissue as much as possible at the time of various lip surgeries because the dull-red-colored vermilion tissue covered with appendageless epidermis is unique and has a high scarcity value.

研究分野：形成外科学

キーワード：赤唇 口唇粘膜 白唇 メラニン 上皮系マーカー サイトケラチン 組織学 口唇裂

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

- (1) 赤唇は組織学的には角化を伴った無毛の赤い上皮である。
- (2) 赤唇を熱傷や腫瘍切除などで失うと、現状では失われた赤唇は口唇粘膜で代用されたり、刺青で色をつけて再建されている。
- (3) 粘膜で再建された赤唇が乾燥しても決して角化を起こして皮膚に転換されることはなく、偽角化を起こし、容易に出血する。
- (4) 角化を伴った無毛の赤い皮膚は赤唇以外の身体のどこにも無い。
- (5) 完全な皮膚でも粘膜でもなく、その境界に存在する赤唇を赤く乾燥に耐える上皮足らしめている組織学的特色は何であるのか、その特徴を導く分子細胞学的特異性とは何であるのか、赤唇に関する疑問を解明する研究は取り残されている。

### 2. 研究の目的

- (1) 赤く角化の見られる上皮である赤唇が組織形態学的に皮膚や粘膜と何が異なるのか組織学的解析により明らかにすること。
- (2) その赤唇ならではの個性を出すため発現している上皮細胞骨格マーカーを解明すること。
- (3) 赤唇組織を可及的に温存し、形態的機能的に優れた口唇裂の術式を開発すること。

### 3. 研究の方法

- (1) 口唇裂手術時に生じた余剰口唇皮膚赤唇粘膜組織 (n=6) および医学部解剖実習で用いた献体の口唇組織 (n=19) からパラフィン包埋による切片標本を作製した。

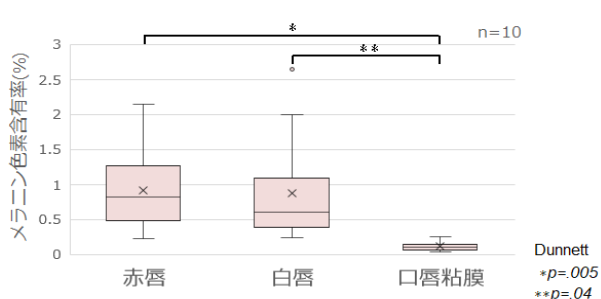


図1 上皮内メラニン色素含有率

- (2) HE染色、フォンタナ・マッソン染色(メラニン色素同定)、エラスチカワンギーソン染色(弾性線維同定)、免疫染色(Melan-A(色素細胞のマーカー)、CD31(血管内皮同定による血管密度検索)、各サイトケラチン:CK5(上皮細胞のうち特に基底細胞同定)、CK10(上皮細胞のうち基底細胞以外の同定)、CK6(角化層の同定)、CK4(粘膜上皮の同定)、CK9(手掌足底上皮のマーカー))を行った。

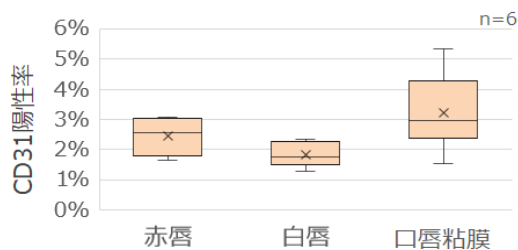


図2 上皮直下血管量 (CD31 陽性率)

- (3) 各組織標本を用いて、上皮直下の血管量の差、上皮内のメラニン色素量の差、上皮の厚さの差、各サイトケラチン発現の差、上皮表面から口輪筋表面までの距離差について画像定量解析を行い、白唇、赤唇、口唇粘膜の3部位で比較し統計学的評価を行った。

- (4) 特異な表皮である赤唇組織を可及的に温存した口唇裂の新術式の形態的結果を以前の術式と結果と比較検討した。

### 4. 研究成果

- (1) 赤唇は、白唇と同様に重層扁平上皮で、口唇粘膜では粘膜上皮に移行した。角質の厚さは錯角化した口唇粘膜は厚いものの、赤唇と白唇では差は認めなかった。

- (2) 上皮に含まれるメラニン色素の含有量は赤唇、白唇ともに同程度であったが、口唇粘膜では有意

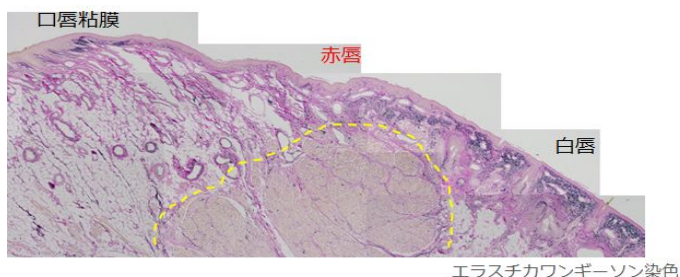


図3 上口唇断面組織像 (黄色点線: 口輪筋表面)

に少なかった（図1）。

(3) 上皮直下の血管量については3部位で差が無かった（図2）。

(4) 赤唇には皮膚付属器は存在せず、上皮直下に口輪筋を認めた（図3）。上皮から口輪筋までの深さは、白唇や口唇粘膜よりも赤唇で有意に浅いことが判明した（図4）。

(5) 上皮におけるサイトケラチンの発現に関しては、赤唇は白唇に類似した発現様式を示した。

(6) 赤唇の上皮は白唇と類似した組織であることが明らかとなった。白唇には、赤唇にはない毛包や脂腺といった皮膚付属器が多いものの、上皮直下の血管量に差がなく、赤唇の上皮直下に口輪筋が存在していることから、赤唇が赤いのは透明な表皮を通して口輪筋を透見している可能性が高いと考えた。

(7) 赤唇にメラニン含有の点で最も近似している部位は、上眼瞼と陰部、臀部で、赤唇再建手術には同部位からの組織移植が適していることが示唆された。

(8) 本基礎研究によって得られた結果より、赤唇組織を可及的に温存する口唇裂の手術術式を新たに考案し、形態的改善が得られることを証明した。

(9) 今後、赤唇を手術再建や組織再生するには、付属器の無い角化表皮を筋直上に形成させることが重要と考えられ、実験動物による in vivo 研究を計画している。

#### <引用文献>

Takashimizu I (高清水 一慶) Yuzuriha S (杠 俊介), The amounts of melanin pigment causing color differences between the vermilion and lip mucosa, J Plast Reconstr Aesthet Surg, 71 巻、2019、1826-1827

Nakajima Y (中嶋 優太) Yuzuriha S (杠 俊介) Nagai F (永井 史緒) Fujita K (藤田 研也) Noguchi M (野口 昌彦), A Foxtail-shaped vermilion flap to reconstruct the medial tubercle in asymmetric bilateral cleft lip with contralateral lesser form defect, Cleft Palate Craniofac J, 56 巻、2019、1052-1057

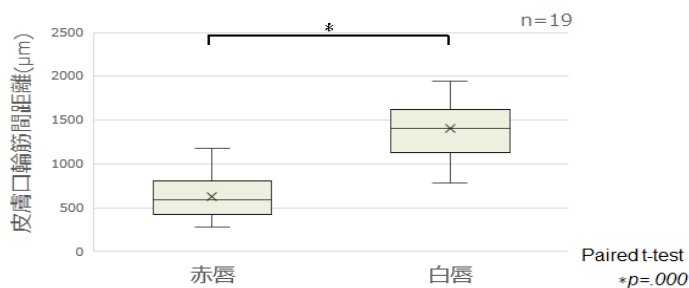


図4 皮膚表面口輪筋間距離

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakajima Y, Yuzuriha S (責任筆者), Nagai F, Fujita K, Noguchi M	4. 巻 56
2. 論文標題 A Foxtail-shaped vermilion flap to reconstruct the medial tubercle in asymmetric bilateral cleft lip with contralateral lesser form defect.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cleft Palate Craniofac J	6. 最初と最後の頁 1052-1057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1055665619841158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikkei Takashimizu, Shunsuke Yuzuriha	4. 巻 71
2. 論文標題 The amounts of melanin pigment causing color differences between the vermilion and lip mucosa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Plast Reconstr Aesthet Surg	6. 最初と最後の頁 1826-1827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjps.2018.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 加藤雅樹, 上條怜音, 笹尾祐介, 高清水一慶, 杠 俊介
2. 発表標題 Cadaverを用いた赤唇類似皮膚の組織学的探索
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会 仙台市
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井史緒, 杠 俊介
2. 発表標題 Median tubercle plasty in cleft lip
3. 学会等名 The 14th Korea-Japan Congress of Plastic and Reconstructive Surgery (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高清水一慶, 杠 俊介
2. 発表標題 口唇粘膜による赤唇再建時の色調差に関する組織学的解析
3. 学会等名 第27回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白井エリオ, 高清水一慶, 杠 俊介
2. 発表標題 赤唇組織の結合織およびサイトケラチンの組織学的検討
3. 学会等名 第29回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高清水一慶, 杠 俊介
2. 発表標題 なぜ赤唇は赤いのか - 組織学的解析から捉えた赤唇組織の特徴 -
3. 学会等名 第64回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井史緒, 杠 俊介, 矢口貴一郎, 野口昌彦
2. 発表標題 Bilateral cleft lip treatment: two-staged vermilion plasty using banked prolabial vermilion island flap
3. 学会等名 American Cleft Palate-Craniofacial Association's 78th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高清水 一慶  (TAKASHIMIZU Ikkei)  (00793019)	信州大学・医学部・助教(特定雇用)   (13601)	
研究分担者	永井 史緒  (NAGAI Fumio)  (10794620)	信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教   (13601)	
研究分担者	柳澤 大輔  (YANAGISAWA Daisuke)  (40646527)	信州大学・医学部附属病院・助教(特定雇用)   (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------