

## 論文の内容の要旨

氏名：阿部 洋太郎

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Oral Candidiasis: A Histopathological, Ultrastructural and Immunohistochemical Study

（口腔カンジダ症: 病理組織学的・超微細構造学および免疫組織化学的研究）

口腔カンジダ症は真菌感染症のなかで最も頻繁に遭遇するカンジダ属による感染症で、内因性真菌症ないし日和見感染症としての性格を有し、病理組織学的に病変部は錯角化層で被覆され、上皮肥厚症の状態を示す。

過去の口腔カンジダ症に関する研究は臨床病態に関する疫学的報告が多く、口腔粘膜上皮の過角化症に関する病理組織学的報告は少なく、十分に検討されているとはいえない。そこで本研究は、口腔カンジダ症の過角化症を導く要因を検索する目的で、カンジダ菌糸の侵入に伴う口腔粘膜組織の形態学的変化を病理組織学および超微細構造学的に観察し、これら形態変化に関わる要因を検索するために免疫組織化学的染色を施し、興味ある知見を得たので報告する。

研究対象は、1976~2012年の間に日本大学松戸歯学部附属病院で手術切除され、病理組織診断を受けた口腔粘膜疾患症例 2,905 例（線維上皮性ポリープ 677 例、白板症 1,388 例、乳頭腫 569 例、膿原性肉芽腫 109 例、疣贅性黄色腫 28 例、疣贅性過形成 87 例、疣贅性癌 47 例）を用い、真菌の上皮内侵入が認められたカンジダ感染群と非感染群に分けた。カンジダ感染群は H.E. 重染色標本を再検鏡し、カンジダ菌糸と粘膜上皮への侵入形態及び上皮結合織の炎症反応について観察し、さらに電子顕微鏡を用いて超微細構造学的観察を施した。免疫組織化学的染色は、カンジダ感染群（乳頭腫 8 例、疣贅性過形成 5 例）、カンジダ非感染群（乳頭腫 8 例、疣贅性過形成 7 例）と健常口腔粘膜（5 例）に対して行った。

### 1) 病理組織学的検討

カンジダ感染群では、病変部の粘膜上皮は錯角化層で覆われ、上皮肥厚症の状態を示していた。また、酵母細胞が上皮最表層に付着し、仮性菌糸は錯角化層内に細胞層に対して直角に侵入していた。間質には軽度~中等度の炎症性細胞浸潤が、また粘膜上皮直下の毛細血管の拡張・増生および新生血管の上皮内侵入所見が認められた。細胞分裂像はカンジダ感染群に多く、特に乳頭腫ではカンジダ非感染群と比較して有意差が認められた。

### 2) 超微細構造学的検討

上皮細胞内に侵入したカンジダ菌糸の周囲は、トノフィラメントが喪失し、上皮細胞間結合の破壊が認められた。さらにカンジダ菌糸の周囲には細胞質内空胞が観察され、エンドサイトーシスに類似していた。

### 3) 免疫組織化学的検討

E-cadherin は、カンジダ感染群では有棘層での陽性反応が減弱し、特に有棘層上層での減弱が顕著であった。また、カンジダ感染群の菌糸の侵入が明らかな角化層最表層では、E-cadherin の高度陽性反応が菌糸の挿入部に沿って観察された。CK13 については、健常粘膜およびカンジダ非感染群の基底層は陰性であった。しかしカンジダ感染群では、基底層が弱陽性を示し、一方で有棘層ではカンジダ非感染群と比較して陽性反応が減弱、あるいは弱陽性と高度陽性が混在した所見を呈した。Ki-67 は、カンジダ感染群の基底層および有棘層の陽性率は非感染群のそれらより高値であり、細胞増殖能の亢進がみられた。EGFR は、カンジダ感染群の有棘層上層に軽度陽性所見が観察された。NE および CD68 は、カンジダ感染群の間質に陽性反応が認められた。COX-2 はカンジダ非感染群では上皮全層が陰性であったが、カンジダ感染群では基底層および有棘層に陽性反応がみられた。またカンジダ感染群では多数の拡張した CD105 に陽性反応を示した毛細血管が基底膜直下結合織に認められ、毛細血管の上皮内侵入像も観察された。

以上の結果より、口腔カンジダ症の病変部を被覆する上皮に認められる過角化症は、菌糸の接着とその侵入に関与する E-cadherin と扁平上皮細胞の後期分化マーカーである CK13 の早期発現が関与すると示唆された。さらに、菌糸の侵入後に生じる慢性的な炎症反応も過角化症を導く要因になりうると推察された。