

## 論文審査の結果の要旨

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）

審査委員：（主査）教授 福本 雅彦

（副査）教授 渋谷 鑛

教授 近藤 壽郎

教授 久山 佳代

口腔粘膜の代表的な真菌感染症である口腔カンジダ症は、内因性真菌症ないし日和見感染症としての性格を有し、病理組織学的に過角化症の所見を呈する。

過去の口腔カンジダ症に関する研究は臨床病理学的手法が多く用いられ、カンジダ菌糸の侵入に伴う口腔粘膜組織の形態変化に関する報告は少なく、さらに過角化症を導く要因は明確になっていない。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付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.重染色標本にてカンジダ菌糸と粘膜上皮への侵入形態及び上皮下結合織の炎症反応について再検鏡し、さらに電子顕微鏡を用いた超微細構造学的観察を行った。免疫組織化学的検索には、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）を用いた。

### 1) 病理組織学的検討

カンジダ感染群は酵母細胞が上皮最表層に付着し、仮性菌糸ないし菌糸が過角化を伴う角化層および有棘層上層に垂直に侵入し、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が多く、特に乳頭腫では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周囲にはエンドサイトーシス様細胞質内空胞が観察された。また、カンジダ菌糸の侵入周囲は、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。

### 3) 免疫組織化学的検討

E-cadherinはカンジダ感染群で棘層での発現の減弱が観察され、特に上層での減弱が大きかった。一方、カンジダ菌糸の侵入が明らかな角化層最表層では、菌糸の挿入部に沿ったE-cadherinの高度陽性反応が認められた。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の基底層は弱陽性を呈し、有棘層では陽性反応が減弱し、弱陽性と高度陽性が混在した所見を呈した。Ki-67抗体陽性率は、基底層および有棘層のいずれもカンジダ感染群が非感染群より高値であり、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陰性であったが、感染群では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、口腔カンジダ症における過角化症は、菌糸の接着と侵入に関わる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、菌糸の侵入による炎症反応が過角化症を導くと推察された。

本研究は、カンジダ菌糸の侵入が口腔粘膜組織に与える影響を超微細構造学的に観察し、さらに形態変化に関連した要因を明らかにしたものである。これらの知見は口腔カンジダ症の病態解明に寄与し、今後

の口腔病理学分野への応用に大きく貢献するものと期待される。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年2月27日