

論文の内容の要旨

氏名：芹澤 多恵

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：口腔内に発症した尋常性天疱瘡における棘融解発生の研究

尋常性天疱瘡（*Pemphigus vulgaris*：以下 PV）は、粘膜および皮膚に影響を及ぼす自己免疫性水疱症である。上皮内水泡形成の要となる棘融解は、基底層直上の上皮細胞における細胞接着の喪失であり、PV 患者の病理組織学的特徴である。PV はまれな疾患であるが、未治療のまま放置すると生命を脅かす状態になるため、早期に診断し治療することが重要である。PV における棘融解の発生機序はデスマグレイン 3（*desmoglein 3*：以下 Dsg 3）に対する自己抗体がデスモゾームの正常な機能を障害することにより発症するため、抗 Dsg 3 抗体の存在が必須であるという理論が一般的に広く受け入れられている。しかし、異なる仮説も散見され、口腔内にみられる PV には抗 Dsg 3 抗体価が陰性の症例も存在する。

本研究の第 1 章では、抗 Dsg 3 抗体が存在するか否かに関わらず、臨床的、病理組織学および免疫学的検査所見の相違を評価することを目的に 2002 年～2015 年の間に日本大学松戸歯学部付属病院にて日本皮膚科学会の PV 診療ガイドラインに基づき PV と診断された 10 症例の PV に対して後ろ向き研究を行った。抗 Dsg 3 抗体価は ELISA 法を用いて評価し、基準値は 20.0 U/ml 未満とした。その結果、5 症例が陽性だった。また、診断時の血清抗体価が陰性だった 5 症例のうち 3 症例は経過観察中に陽性となり、2 症例は 18 か月間陰性であった。

また、第 2 章では、2011 年～2018 年の間に日本大学松戸歯学部付属病院にて日本皮膚科学会の PV 診療ガイドラインに基づき PV と診断された 5 症例の PV を対象に、透過型電子顕微鏡（以下、TEM）にて画像観察および画像形態計測による、超微細構造的検索を実施し、棘融解の発生について検討した。コントロールは歯肉の良性腫瘍切除材料に含まれた健常上皮を対象とした。画像形態計測は ImageJ 1.52p（NIH）を用いて細胞の面積、周長、長径、短径、核／細胞質比およびグレーレベル同時生起行列を用いて細胞周囲の複雑性の特徴量である単純さ（Correlation）および乱雑さ（Entropy）を算出し、さらに細胞間接着部位の上皮細胞間隙（intercellular cement space：以下 ICS）の距離を計測した。各症例において複数の細胞を計測し、計測値の中央値を各症例の値とした。さらに、PV およびコントロールの中央値および四分位範囲を各症例値から算出した。計測した PV およびコントロールの比較には Mann-Whitney U 検定を行った。画像観察結果では核周囲にトノフィラメントが凝集していた。さらに、ICS 拡大部位においてデスモゾームおよび微絨毛の消失が認められ、棘融解の影響を受けるデスモゾームの存在が明らかとなった。画像形態計測では ICS のみ有意差が認められた。この結果から PV は TEM で観察した場合においても ICS は拡大し、棘融解が生じることが明らかになった。また、PV およびコントロールのデスモゾームの長径に有意差がみられなかったことから、影響を受けない無傷のデスモゾームが存在することが推察された。

これらの研究から、PV の棘融解は抗 Dsg 3 抗体価の上昇に先行して発症する可能性があり、Dsg 以外の抗体が棘融解の原因となる可能性が推察できた。また、抗 Dsg 3 抗体が陰性であった患者も存在したことから、棘融解の発生に必ずしも Dsg が関与するわけではないことが示唆された。さらに、棘融解はデスモゾームの分離および消失が直接的な原因ではなく、ケラチノサイトの細胞骨格および細胞外周の変化が関与する可能性があり、デスモゾームの分離および消失は最終的に生じる現象であることが示唆された。