

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 近藤 信太郎

（副査） 教授 久山 佳代

教授 小宮 正道

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。病理組織学的には、PV は棘融解による上皮内水疱形成を特徴としている。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必要がある。PV における棘融解の発生機序はデスマoglein 3（*desmoglein 3*：以下 Dsg 3）に対する自己抗体がデスマゾームの正常な接着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広く受け入れられているが、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 法を用いて定量し、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全上皮を対象とした。画像観察は ImajeJ 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外周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マ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マ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マ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マゾームが存在することが推察された。

これらの研究から、疾患の初期に抗 Dsg 3 抗体が検出されない可能性があること、また抗 Dsg 3 抗体が陰性のままである症例もあることから Dsg 以外の抗体が棘融解の原因となる可能性が推察された。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、必ずしも抗 Dsg 3 抗体が PV の診断根拠とはならないことが示唆された。さらに、棘融解はデスマ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による細胞の形態変化によってデスマゾームの分離および消失が発症することが示唆された。本研究は PV の病因解明および治療方針策定の一助となり、今後の歯科医学ならびに口腔外科学の発展に大いに寄与するものと思われる。

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

令和2年2月20日