

論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	甲 ② 第 号	論文提出者名	Anuudari Erkhembaatar
論文審査 委員氏名	主査 副査	前田 初彦 田中 貴信 千田 彰 河合 達志	
論文題名	義歯性エプーリス過形成上皮におけるヒト パピローマウイルスの感染について		

インターネットの利用による公表用

ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染は子宮頸癌およびその前癌病変の最大のリスクファクターである。口腔領域においては、扁平上皮癌や上皮内癌などの悪性病変および白板症、口腔乳頭腫、尋常性疣贅、扁平苔癬、巢状上皮性過形成などの良性病変への関与が報告されている。これまで 120 種類以上の遺伝子型が見つかっており、がんとの関連が示される高リスク型 (HR-HPV) と、良性病変形成にとどまる低リスク型 (LR-HPV) とに大別される。

中高年者の口腔粘膜では義歯の装着が、義歯性エプーリス、義歯性口内炎、フラビーガム、乳頭状過形成などの口腔粘膜疾患の発生に関連しているとの報告がある。これは、清掃状態の悪化、機械的・化学的刺激、カンジダ感染の他、HPV 感染も要因の一つとして考えられている。

本実験では、義歯性エプーリスの過形成上皮における HPV 感染と細胞増殖能の検索を行い、口腔粘膜における HPV のリザーバーとなっている可能性について検討している。

実験には、118 症例の生検および手術摘出による歯肉粘膜のホルマリン固定パラフィン包埋サンプルを使用している。78 症例が義歯性エプーリスで、40 症例は義歯を装着していない患者のエプーリスである。また、正常歯肉粘膜 12 症例を対照としている。

コンセンサスプライマー GP5/6 と GP5+/6+ を用いた PCR 法により、HPV 感染の検索を行い、陽性率は 16.9%(20/118) との結果を得ている。義歯性エ

プーリスの陽性率は 23.1%(18/78)で、義歯を装着していない患者のエプーリスでは 5.0%(2/40)であり、フィッシャーの直接確率検定により有意差を認めている ($p < 0.05$)。対照群の正常歯肉では HPV 感染は認めていない。

免疫組織化学的検索では、PCR による HPV 陽性エプーリスの上皮の細胞核に抗 HPV 抗体陽性像が観察され、HPV のタンパクが確認されている。また、*in situ* ハイブリダイゼーションにおいて、HPV-6、11、16、18、30、31、33、35、45、51、52 を検出する DNA Probe を用いて検索し、PCR による HPV 陽性エプーリスの上皮全層で細胞核に陽性像がみられ、HPV の DNA が確認されている。

HPV は上皮の基底細胞に感染するため、感染には、皮膚や粘膜の角化層が破れ、ウイルス粒子が侵入し基底細胞層に至る必要がある。義歯装着者では、義歯と口腔粘膜との摩擦や不適合義歯の辺縁の刺激により上皮が損傷されやすく、HPV が侵入・感染する機会が多くなると推測している。また義歯性エプーリスでは、外方性に増殖したエプーリスを覆う過形成上皮が慢性的な刺激と炎症を被るため、さらに感染の機会が増すと考えている。

コンセンサスプライマーによる PCR での HPV 陽性サンプルに対し、LR-HPV-6、11 および HR-HPV-16、18、33 に関する型特異的 PCR を行い、義歯性エプーリスにおいて HPV-16 が最も感染率が高いとの結果を得ている。

proliferating cell nuclear antigen (PCNA) は DNA 複製に関与し、盛んに増殖している細胞の核に多く発現する。PCR での HPV-16 陽性の義歯性エ

プーリス（陽性群）と、陰性の義歯性エプーリス（陰性群）、および義歯を装着していない患者からの HPV 陰性エプーリス（対照群）の過形成上皮の細胞増殖能を、抗 PCNA 抗体を使用し免疫組織化学的に検索している。各群 10 症例を染色し、1 症例あたり任意の 5ヶ所における上皮細胞 1,000 細胞中の陽性細胞数を検索し、陽性群は 113.3 ± 4.4 、陰性群は 57.3 ± 2.2 、対照群は 46.9 ± 4.7 との値を得ている。一元配置分散分析とそれに続く多重比較により、各群の間で有意差が認められ ($p < 0.01$)、陽性群では陰性群や対照群に比べ、多くの陽性細胞数を検出している。これは、義歯性エプーリスの過形成上皮は正常上皮よりも増殖能が高く、中でも HPV-16 感染を起している過形成上皮が最も増殖能が高いことを示している。

以上のことから、絶えず義歯より慢性刺激を受けている義歯性エプーリスの過形成上皮は、HPV-16 等の高リスク型の HPV 感染が起きやすく、義歯性エプーリスの過形成上皮が HPV 感染のリザーバーとして、口腔領域および中咽頭の HPV 関連疾患、特に扁平上皮癌等の発生に関与する可能性があるかと結んでいる。

本研究は、義歯性エプーリスの過形成上皮に高リスク型 HPV 感染が高率にみられたとの貴重なデータを示しており、今後の口腔病理学、歯科補綴学、歯科保存学、歯科理工学など、関連諸学科に寄与するところが多い。よって本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。