論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	㊙ 乙 第　　号	論文提出者名	早川　泰平
論文審査委員氏名	主査　下郷　和雄 副査　栗田　賢一 松原　達昭 金森　孝雄		
論文題名	口腔粘膜に発症する自己免疫性水疱症の血清学的診断		

インターネットの利用による公表用

（論文審査の要旨）

No. 1　　（2000字以内のこと）　　愛知学院大学

日々の診療において、びらん・潰瘍を繰り返し、診断や治療に苦慮する難治性口内炎を呈する症例に遭遇する事がある。そのような症例の一部は自己免疫性水疱症に関連した病変である可能性が示唆されている。自己免疫性水疱症は、表皮に水疱を形成する臓器特異的な自己免疫疾患であり、様々な表皮接着分子に対する自己抗体を有する。特に粘膜類天疱瘡（MMP）は粘膜を主体に病変を来たす自己免疫性水疱症で、多様な抗表皮基底膜抗体を有し、診断に苦慮することが多い。MMP は BP180 やラミニン 332 等の自己抗体を有することが知られているが、その詳細な病態はいまだ明らかになっていない。このような背景から、本研究ではびらん・潰瘍形成を繰り返す難治性口内炎が自己免疫性水疱症に関連した病態であるという仮説を検証し、さらに診断に用いる血清学的検査の有用性を検討することを目的として、30 例の難治性口内炎患者の血清抗体を検索している。

学位申請者は平成 20 年から 25 年の間に愛知学院大学歯学部附属病院を受診した 30 例の難治性のびらん・潰瘍性病変を呈する患者を対象とし、全例に対し血清学的検査として間接蛍光抗体法（IIF）、免疫ブロット法（IB）、ELISA を施行している。IIF はヒト皮膚を対象とし患者血清と反応させ、IB はヒト皮膚表皮抽出液、BP180 の NC16a 部位、BP180 の C 末端部位、HaCaT 培養上清、ヒト皮膚真皮抽出液、ラミニン 332 を抗原タンパク質として用い患者血清と反応させている。ELISA は既存のキットを使用して血清中の BP180 抗体および BP230 抗体の抗体価を検査している。

（論文審査の要旨）

No. 2　　（2000字以内のこと）　　愛知学院大学

本研究で得られた結果は以下の通りである。対象症例の平均年齢は64歳で性差はなく、病変は歯肉と頬粘膜に多く分布し、口蓋、舌、口唇に病変を呈するものは少数であった。2例は咽頭あるいは喉頭に病変を有し、3例は皮膚病変を有していたが、眼病変や他の粘膜病変を呈する症例はなかった。IIFでは20例が陽性反応を示し、IBでは21例がいずれかの抗原タンパク質に対して陽性であった。BP180ELISAではIgG抗体9例が反応し、IgA抗体は検出しなかった。確定診断はIIF、IBおよびELISAの結果に基づいて行い、17例をBP180型MMP、3例をラミニン332型MMP、4例をBP180およびラミニン332の共陽性型MMPと診断し、6例は自己免疫性水疱症ではないとしている。さらに、BP180ELISAではBP180型MMP17例のうち8例と共陽性型MMP3例のうち1例が陽性反応を示している。

学位申請者はIIF、IB、ELISAの結果を組み合わせることで、難治性口内炎患者24例(80%)の自己抗体を検出し、MMPと診断した。MMPは約80万人に1人の割合で発症する非常に稀な疾患であるとされ、単独施設における難治性口内炎患者30例の中で24例のMMP患者が存在したということは非常に高い比率であると述べている。MMPは診断が困難であるために、その発生率が少なく見積もられていたと考えられるとし、本研究の結果が既存の疫学に影響を与えると示唆している。また診断に用いたIIFおよびIBの検出感度はそれぞれ8割を超え、非常に有用な検査方法であり、MMPの診断に不可欠であると述べている。MMPにおけるBP180ELISAの感度は現

（論文審査の要旨）

No. 3

（2000字以内のこと）

愛知学院大学

在までに十分な検討がなされていない。本研究では24例の粘膜類天疱瘡のうち9例が陽性であり、MMPにおけるBP180ELISAの検出感度は約3割であった。特にラミニン332型MMPと診断された7例に関してはすべて陰性であった。MMPの診断を行うには、ELISA単独では不十分であるため、他の血清学的検査を組み合わせることが重要であると述べている。さらに血清学的検査でいずれの陽性反応も示さなかった6例は自己免疫性水疱症ではないと診断しているが、これらの患者も他の抗原に反応する抗体を有している可能性もあり、このような稀な自己抗体を検出するために病変の周囲組織から採取した試料を利用した直接蛍光抗体法を行う必要があると述べている。

学位申請者は本研究の結果から、難治性のびらん・潰瘍性病変を有する難治性口内炎患者に遭遇した際は、自己免疫性水疱症を鑑別診断の一つとして重視し、様々な免疫学的検査を組み合わせて自己抗原を明らかにする必要があると結論付けている。

本研究は、難治性口内炎を有する患者の大部分が自己免疫性水疱症に関与していることを解明し、診断に利用する血清学的検査法の有用性を示した。自己免疫性水疱症、特に粘膜類天疱瘡の病態および免疫学的作用機序の解明に極めて重要であり、口腔外科学のみならず内科学、口腔生化学ならびに関連諸学科に寄与するところが大きい。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。

平成27年 1月15日