HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Comparison of the virulence of Candida albicans strains on oral candidiasis and non-oral candidiasis. [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大内, 千里
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15500号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89917
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Chisato_Ouchi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（歯学）　氏　名　大内　千里

審 査 担 当 者　主査　教授　長谷部　晃
副査　教授　北川　善政
副査　教授　山崎　裕

学 位 論 文 題 名

Comparison of the virulence of *Candida albicans* strains oral candidiasis and non-oral candidiasis
（口腔カンジダ症由来株と非口腔カンジダ症由来株の *Candida albicans* の病原性の比較）

審査は，オンラインにて審査担当者全員の出席の下，はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ，審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた．以下に論文内容と審査の要旨を述べる．

口腔カンジダ症は，*Candida* 属菌による日和見感染が原因となる口腔内の最も一般的な真菌感染症である．*Candida* 属菌 は正常な口腔内微生物叢の一部であり，多くの人に存在することがわかっており，中でも最も一般的な口腔真菌は *Candida albicans* である．本菌は口腔真菌分離株の 80%に存在すると推定されている．

日和見感染症の原因は基本的に宿主が担っており 局所的な要因としては，口腔乾燥，義歯の洗浄不良，ステロイド外用剤などが挙げられる．また，抗菌薬，ステロイド，抗がん剤，免疫抑制剤の長期投与，AIDS や糖尿病などの免疫低下，加齢など，全身の防御機構の異常により感染が成立すると考えられている．したがって，カンジダ症の根本的な原因は，真菌の存在よりも宿主の要因であるということがわかっている．しかし，申請者は真菌の病原性も重要なのではないかと考え，*C. albicans* の病原性は菌株によって異なるのではないかという仮説を立て，病原性の違いを比較することでそれを明らかにすることを目指した．

患者由来 *C. albicans* 検体は，北海道大学病院歯科診療センターに，舌を中心とした疼痛や口腔内の不快感，口腔粘膜疾患等を主訴に受診した患者の舌を歯科用ミラーで擦過し検体を採取後，クロモアガー寒天培地にて培養することで得られた．申請者は i）PCR 法による *C. albicans* 遺伝子型の同定，ii）菌株ごとの細胞外分泌酵素活性の違い（アスパラギン酸プロテアーゼ，ホスホリパーゼ，エステラーゼ，ヘモリジンの活性測定），iii）菌株ごとのインターロイキン 8 産生誘導能の違い，および iv）菌株ごとの乳酸脱水素酵素（LDH）誘導活性による細胞死誘導能の違いについて検討した．また，病態については剥離

性の白苔に覆われた偽膜性カンジダ症，平滑で紅斑のある紅斑性カンジダ症，慢性化により粘膜上皮層が肥厚し斑点状に硬化した肥厚性カンジダ症の３つに分類しそれぞれ比較した．なお，検体は口腔カンジダ症患者由来株が 42 株，非口腔カンジダ症患者由来株が 22 株であった．

口腔カンジダ症患者由来株は，非口腔カンジダ症患者由来株と比較して，遺伝子型 C の割合が高いことがわかり，ヒトアルブミンやケラチンなどのタンパク質を分解することで宿主組織の破壊に関与するアスパラギン酸プロテアーゼ，菌による鉄の獲得やその後の菌糸の侵入や播種性カンジダ症の発症を促進するヘモリジンの活性が有意に高いことがわかった．このことから細胞膜のリン脂質や脂肪酸の分解よりも，タンパク質の分解や菌糸の侵入が病原性に強く関与していることが考えられた．また，口腔カンジダ症患者由来株において有意に LDH の分泌誘導が多いことから *C. albicans* の感染が上皮細胞障害および細胞死を誘導していることが示唆された．さらに，口腔カンジダ症の病態の違いによる *C. albicans* の種々の活性を比較したところ，紅斑性カンジダ症でヘモリジン活性，LDH の誘導が有意に高いことがわかった．

口腔カンジダ症における *C. albicans* の遺伝子型については，これまでの報告から地域によって異なっていることが示唆されており，今回の研究から北海道では遺伝子型 A が口腔カンジダ症ならびに非口腔カンジダ症の両方から最も多く検出されるが，遺伝子型 C だけが非口腔カンジダ症よりも口腔カンジダ症で検出率が高くなっていることがわかった．

以上のことから，申請者は口腔カンジダ症の発症には宿主の因子だけではなく菌の病原性の違いも関与している可能性を示唆し，また *C. albicans* の遺伝子型についての北海道の地域性を初めて明らかにしたと報告した．

上記の論文内容及び関連事項について，以下の項目を中心に質疑応答がなされた．

1. 非口腔カンジダ症由来検体採取における健常者検体について
2. クロモアガー寒天培地による *C. albicans* と *C. dubliniensis* の判別方法
3. 膣カンジダなど他のカンジダ症における *C. albicans* の病原性の違い
4. 同一患者の口腔カンジダ症再発症例における *C. albicans* の株について
5. *C. glabrata* との混合感染している場合の *C. albicans* の遺伝子型や病原性について
6. 病態が重なる症例における分類の方法
7. Pz value とカンジダ症の程度の違いについて

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ，研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について，申請者が十分な能力を有していることを確認した．本研究業績は，口腔カンジダ症が宿主要因のみによるものではないことを示唆し，また北海道における口腔カンジダ症患者の *C. albicans* 遺伝子型を報告した最初のものであり，今後の口腔カンジダ症研究に非常に貢献することが期待された．以上のことから，申請者の学識は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した．