

氏名(本籍地) 菊地直宏(愛媛県)
 学位記および番号 博士(歯学), 甲 第340号
 学位授与の日付 平成27年3月10日
 学位論文題名 「再現性が高い口腔カンジダ症
 マウスモデル」
 論文審査委員 (主査) 廣瀬公治教授
 (副査) 清浦有祐教授
 鎌田改善教授

論文の内容および審査の要旨

【研究目的】口腔カンジダ症の研究に必要なモデル動物は、研究者によりその手法が異なり安定的な再現性のある研究結果を得ることが困難である。そこで、口腔カンジダ症を安定して再現性よく発症するマウスを作成するための条件を見つけ出すことを本研究の目的とした。

【研究方法】実験に用いたICRマウスに、0.2mgのプレドニゾロンを皮下注射し、塩酸クロルテトラサイクリン含有水で24時間飼育した。その後、マウスの鎮静のため、0.1mgのクロルプロマジン筋肉注射し、*Candida albicans* (C.a)を綿棒にて口腔内に接種した。感染3日後にマウスの舌を摘出し、舌表面の観察を行った後、舌における定着したC.a数をGS培地による還元培養法にて測定した。さらに舌をホモジナイズし、その浸出液中に含まれるMIP-1 α 、MCP-1、IL-1 α 、TNF- α 及びIL-17の量をELISA法により定量した。

【研究結果】飲料水に投与したテトラサイクリンは、マウス口腔内細菌数を有意に減少させた。一方、この投与におけるマウスの体重変化は認められなかった。C.aを接種し3日後の舌を観察したところ、テトラサイクリン+プレドニゾロン投与マウスにおいて白苔の形成を認めた。また、この舌において多数のC.aが還元培養にて観察された。感染が成立した舌における各サイトカイン量を測定したところ、MIP-1 α とIL-1 α に有意な産生の増加が認められた。

【考察】口腔カンジダ症は日和見感染症の1つであるが、超高齢社会の我が国においては今後その患者が増加することが予想される。口腔カンジダ症の発症メカニズムやその治療法の開発には再現性の高いモデル動物が必要である。よって、その確立のための基礎的知見や技術は重要な意味を持つ。本研究において、再現性の高いマウス口腔

内カンジダ症を発症させるために必要な抗菌薬と免疫抑制剤の投与方法を示すことができた。さらに、カンジダが定着した舌組織におけるサイトカイン量を調べたところ、真菌感染に対し防御的に作用するものの産生が有意に認められた。以上のことから、このモデル動物は肉眼的、微生物学的にカンジダ症を再現できるのみならず、マウスの全身の免疫応答の状況を舌を材料に定量できることを示す。よって、本モデル動物は、口腔カンジダ症の新たな治療法の効果判定に応用できる可能性がある。

【結論】マウスを用いた口腔カンジダ症モデル動物の確立には、適切な塩酸クロルテトラサイクリンとプレドニゾロンの前投与が必要である。また、本モデル動物の舌は口腔カンジダ症の臨床的、生化学的指標を得るための材料となることが示された。

【審査の過程と結果】本論文に関する審査委員会は、平成27年1月22日正午より開催された。はじめに申請者からの論文の要旨について説明があり、その後、審査委員から次の質疑があった。1) 研究目的：口腔カンジダ症モデル動物を確立する意義について。口腔カンジダ症研究を進める上でモデル動物が必要な理由について。2) 研究方法：接種したC.aの数について。検討したMIP-1 α をはじめとする各種サイトカインを選択した理由について。ELISAサンプルのタンパク定量実施の有無について。3) 考察：マウスへの塩酸クロルテトラサイクリン、プレドニゾロンの投与量の妥当性について。C.aが選択的に舌組織からのサイトカイン産生誘導を行っている理由について。実験群のマウスの全身状況について。このモデル動物の応用法について。

これら質問に対し申請者からは適切な回答が得られた。また、審査委員の指摘により、①抄録、緒言、方法、結論、考察の文の修正、②図の説明の修正の指摘がなされ、後日、適切に加筆修正されたことを各委員が再確認した。

本研究は口腔カンジダ症の予防や治療の方策を検討する上で有用な再現性の高いモデル動物の開発につながるものであり、今後のこの領域の研究を推進する大きなツールとなることが期待される。よって審査委員会は、本論文が申請者に博士(歯学)の学位を授与するのに十分な価値があるものと認め合格と判定した。

掲載雑誌

奥羽大学歯学誌 第42巻, 3号 55-63 2015