

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11846

研究課題名(和文) 口腔扁平苔癬の病態形成の解析～樹状細胞とT細胞を繋ぐサイトカインネットワーク～

研究課題名(英文) Analysis of pathogenesis of oral lichen planus -Cytokine network connecting dendritic cells and T cells-

研究代表者

林田 淳之介 (Hayashida, Junnosuke)

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：80432920

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平苔癬(OLP)の病態形成に関わる上皮由来の疾患関連分子を同定することを目的として、患者の病理切片をDNAマイクロアレイにて遺伝子を網羅的に解析した。その結果、Th(ヘルパーT)細胞の活性化に関与する液性因子としてカテプシンK(CTSK)が抽出された。CTSKは病変部の上皮とその直下の炎症細胞浸潤に強い発現を認めた。ヒト末梢血から樹状細胞を抽出し、CTSKによる刺激実験を行なった。その結果、OLPのThサブセットの活性化にはmDCやpDCなどの樹状細胞が重要な役割を担っていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHOはOLPをpre-malignant conditionからpotentially malignant disorderと位置づけたが、実際一部のOLP症例では扁平上皮癌への悪性転化が認められるため、OLPの病態進展をいかに抑制するかが治療上重要と考えられた。今回の研究によってカテプシンKがIL-6やIL-23などの炎症性サイトカイン産生を制御することが示唆され、Th17細胞分化を誘導することで自己免疫性炎症を引き起こすことが示唆された。これらの細胞に関与するDCサブセットをさらに明らかにすることで疾患の発症や重症化のメカニズム解明および新規治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of identifying epithelial-derived disease-related molecules involved in the pathogenesis of oral lichen plan (OLP), pathological sections of patients were comprehensively analyzed by DNA microarray. As a result, cathepsin K (CTSK) was extracted as a humoral factor involved in the activation of Th (helper T) cells. CTSK was strongly expressed in the epithelium of the lesion and the infiltration of inflammatory cells immediately below it. Dendritic cells were extracted from human peripheral blood and stimulated with CTSK. As a result, it was suggested that dendritic cells such as mDC and pDC play an important role in the activation of Th subset of OLP.

研究分野：口腔粘膜疾患における免疫

キーワード：カテプシンK pDC mDC 自己免疫性炎症 Th17

CTSK は病変部の上皮とその直下の炎症細胞浸潤に強い発現を認め、正常粘膜と比較して mRNA 発現は有意に亢進していた。CTSK は破骨細胞から産生され、骨吸収に関与することが知られているが、上皮や免疫細胞からも CTSK は産生される。最近の報告では、形質細胞様樹状細胞 (pDC) に発現する Toll 様受容体 9 (TLR9) が CTSK を認識して IL-6 や IL-23 を産生することで、Th17 細胞を活性化させることが明らかとなっている。そこで、ヒト PBMC から pDC を抽出し、CTSK による刺激実験を行なった。その結果、CTSK 刺激群では非刺激群と比較して、上清中の IL-6 および IL-23 濃度が有意に高く、CTSK 阻害剤を添加するとこれらの濃度は著明に低下した。これらの結果から、OLP の Th サブセットの活性化には mDC や pDC などの樹状細胞が重要な役割を担っていることが示唆された。今回の研究によって CTSK が IL-6 や IL-23 などの炎症性サイトカイン産生を制御することが示唆され、Th17 細胞分化を誘導することで自己免疫性炎症を引き起こすことが示唆された。今後、OLP の病態形成に関与する Th サブセットの活性化に関与する DC サブセットをさらに明らかにすることで OLP 発症から重症化の病態解明の一助になることが考えられる。また、Th-樹状細胞ネットワークを標的とした新規治療薬の開発も期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju A, Haque ASMR, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida JN, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, Nakamura S	4. 巻 Jan;72(1)
2. 論文標題 Activated M2 macrophage contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease via TLR7/IL-33 signalin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 166-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41052.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haque ASMR, Moriyama M, Kubota K, Ishiguro N, Sakamoto M, Chinju A, Mochizuki K, Sakamoto T, Kaneko N, Munemura R, Maehara T, Tanaka A, Hayashida JN, Kawano S, Kiyoshima T, Nakamura S.	4. 巻 Oct 10;9(1)
2. 論文標題 CD206+ tumor-associated macrophages promote proliferation and invasion in oral squamous cell carcinoma via EGF production.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-51149-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, Hayashida JN, Matsubara R, Ogata K, Kiyoshima T, Nakamura S.	4. 巻 57(4)
2. 論文標題 Oral Methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw: A case report and literature review.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 575-581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.8946-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamauchi M, Moriyama M, Hayashida JN, Maehara T, Ishiguro N, Kubota K, Furukawa S, Ohta M, Sakamoto M, Tanaka A, Nakamura S.	4. 巻 Mar 9;12(3)
2. 論文標題 Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0173017
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0173017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名	Akira Chinju, Masafumi Moriyama, Keiko Oyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Haque A. S. M. Rafiul, Mizuki Sakamoto, Keita Mochizuki, Ryusuke Munemura, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura.
2. 発表標題	Clinicopathological analysis of labial salivary gland tissues from patients with IgG4-related disease
3. 学会等名	14th International Sjogren ' s Syndrome Symposium (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Mizuki Sakamoto, Masafumi Moriyama, Keiko Oyama, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Sachiko Furukawa, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Noriko Ishiguro, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Haque A. S. M. Rafiul, Akira Chinju, Keita Mochizuki, Ryusuke Munemura Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura.
2. 発表標題	DNA microarray analysis of labial salivary gland in Sjogren ' s syndrome indicates a role for innate immune responses in its pathogenesis via Toll like receptor 8
3. 学会等名	14th International Sjogren ' s Syndrome Symposium (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Masafumi Moriyama
2. 発表標題	口腔扁平苔癬の病態形成に関わる ヘルパーT細胞とその活性機序について
3. 学会等名	第 33 回 日本口腔診断学会・第 30 回日本口腔内科学会・第 13 回日本口腔検査学会 合同学術大会
4. 発表年	2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 誠司 (Nakamura Seiji) (60189040)	九州大学・歯学研究院・教授 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------