

平成 22 年 10 月 14 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890159

研究課題名（和文） Th17、Treg とサイトカインによる口腔粘膜疾患の制御機構

研究課題名（英文） The control mechanism of oral mucosal diseases by Th17, Treg and cytokines.

研究代表者

吉賀大午（YOSHIGA DAIGO）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：10507784

研究成果の概要（和文）：

本研究では自然免疫の破綻によって惹起されると想定される口腔粘膜疾患の治療を行うための研究を、TLR を介した自然免疫の破綻と炎症性サイトカインによる STAT の活性化への SOCS3 の関与について機能解析を免疫学的・分子生物学的レベルで行った。

研究成果の概要（英文）：

In this research, for the treatment of oral mucosa diseases induced by break down of innate immunity that we hypothesized, we performed a functional analysis by using molecular biological and immunological methods to clarify the relationship of SOCS3 to the TLR and STAT signaling induced by several inflammatory cytokines.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：口腔外科臨床

キーワード：(1) 口腔粘膜疾患 (2) 扁平苔癬 (3) 白板症

(4) Th17 (5) Treg (6) IL-23

(7) SOCS (8) STAT

1. 研究開始当初の背景

近年 Th1, Th2 に加えて、炎症性疾患に関与する新たなヘルパーT細胞集団 Th17 と抹消で誘導される Foxp3 陽性抑制性 T細胞 iTreg が発見され免疫疾患の病態の理解が一変しつつある。Th17 と iTreg はともに TGF β によって誘導され、さらに IL-6 がそのバランスを決定することが明らかにされてきた。これまでに T細胞においてサイトカインのシグナル抑制に重要な SOCS3 遺伝子が増加すると Th2 分化を誘導しやすいこと、逆に欠損において iTreg や Th17 分化を促進しやすいことを見いだしてきた。つまり IL-6 のシグナルや STAT3 が TGF β の産生とともに Th17 を誘導し、Th17 と Treg のバランスはサイトカインシグナルの質によって左右されると考えられる。一方古くより IL-6 欠損マウスは関節炎をはじめ多くの自己免疫疾患に耐性を示すことが知られている。つまり IL-6 欠損マウスでは Th17 の減少と iTreg の増加が予想される。慢性炎症においても、マクロファージや樹状細胞は抗原刺激により IL-23 を産生し、Th17 細胞からの IL-17 産生を促進させる。IL-17 は、T細胞のプライミングを亢進させ、さらに様々な炎症性メディエーターを誘導することにより炎症応答を引き起こすと考えられている。一方、IL-12 刺激により Th1 細胞は IFN γ を産生し、Th17 細胞の分化を制御することで慢性炎症を抑制的に調節していると考えられている。そこで現在ヒトにおいて IL-23 / IL-17 軸が、慢性炎症にどれだけ寄与しているかについて、更なる検討が必要であると考えられている。

2. 研究の目的

本研究では自然免疫の破綻によって惹起さ

れると想定される口腔粘膜疾患の治療を行うための研究を、TLR を介した自然免疫の破綻と炎症性サイトカインによる STAT の活性化への SOCS3 の関与について機能解析を免疫学的・分子生物学的レベルで行った。本申請では特に、Th17、Treg とサイトカインによる口腔粘膜疾患(白板症、扁平苔癬)の制御機構、病態形成のメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

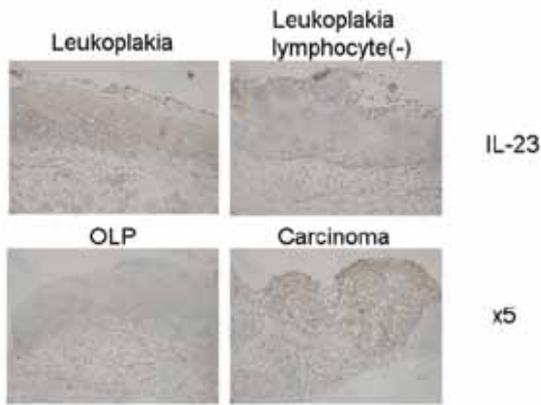
それぞれの症例(白板症、紅板症、扁平苔癬)から採取した組織切片及び組織から、それぞれの病態形成、進展に関与している Th17、Treg の検索、及びそれらを制御している関連分子の検索を行う。今回の結果を踏まえ、新たな T細胞サブセットの病態への関与を解明し、更にそれらを制御する因子を検索することで、最終的にはそれらを用いた病態の制御を目指す。

4. 研究成果

白板症から口腔癌、扁平苔癬、各口腔粘膜疾患における Th17、Treg の検索を行った。

これまでの報告同様、扁平苔癬では TGF β の発現が認められ、白板症では IL-6、TNF α 、IL-23 の発現亢進が観察された。

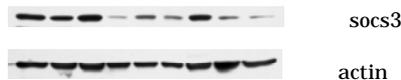
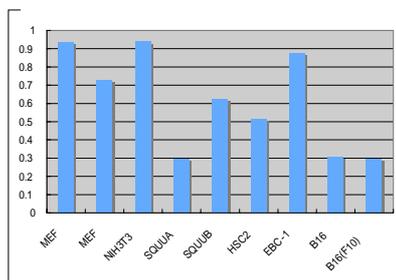
	TGFbeta	TNF-a	IL-6
control	145 ± 13	4.5 ± 0.7	1.7 ± 0.5
OLP	280 ± 26	40.0 ± 9.5	150 ± 25
	IL-23	TNF-a	IL-6
control	201 ± 13	4.5 ± 0.7	1.7 ± 0.5
Leukoplakia	503 ± 26	77.0 ± 9.5	335 ± 25



そこで扁平苔癬、口腔白板症、扁平上皮癌の組織標本を用いて Th17、Treg の発現を健全な粘膜を control として検索した。Th17、Treg に関しては、それぞれ ROR γ t、Foxp3 の発現、更に T-bet、GATA3 の発現を RT-PCR 法で検討した。いずれも Th17、Th1、Th2 の発現が免疫染色で確認できた。

特に Treg は異形上皮に関係なく発現し、扁平上皮癌では腫瘍周囲に強く発現していた。

各種癌細胞株における socs3 の発現



さらにサイトカインの発現の解析を疾患別に各種 T 細胞サブセットに關与するサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターの相対的 mRNA 量を検討した。特に IL-23、IL-17、および IL-6、TGF β は組織の免疫染色を行い、Th17 の關与について検討した。IL-23、IL-6 は白板症、扁平苔癬とともに発現が見られた、特に扁平上皮癌で強い発現を認めた。Th17 の局在については明らかな特徴はつかめなかった。また SOCS3 についてもセルラインで発

現を認め、SOCS3 遺伝子導入実験では IL-23 によるシグナルを抑制し、細胞増殖を抑えた。検体レベルでは免疫染色で異形性が高度になるにつれて SOCS3 の発現は減少した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 3 件)

, 吉賀大午, 北原誠子, 吉田篤哉, 原田知佳子, 田中寛人, 中村誠司, 久保敬司, 池本清海. Bernard-Soulier 症候群を有する患者の麻酔経験, 第 36 回日本歯科麻酔科学会総会, 2008, 10

, 松原良太, 川野真太郎, 清末崇裕, 後藤雄一, 吉賀大午, 豊嶋健史, 梯裕恵, 大部一成, 中村誠司. 口腔扁平上皮癌における上皮幹細胞マーカー (p63、p75NTR) に関する研究. 第 54 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 2009.

, 見立英史, 大部一成, 吉賀大午, 河津俊幸, 小林家吉, 川野真太郎, 中村誠司. 下顎歯肉に認められた腺扁平上皮癌の 1 例, 第 28 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会, 2010, 1

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉賀大午 (YOSHIGA DAIGO)

研究者番号：10507784

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：