

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 年 月 日現在

機関番号：27102（九州歯科大学）

研究種目：若手研究(B)

研究期間：平成22年～平成24年

課題番号：22791995

研究課題名（和文）JAK/STATの制御因子SOCSを標的とした口腔粘膜疾患の治療戦略

研究課題名（英文）Treatment strategy of oral mucosal disease that targeted the control factor SOCS of JAK / STAT

研究代表者

吉賀大午（Daigo Yoshiga）

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SOCS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。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に関連因子の検索を行った。白板症ではIL6、TNF α 、IL-23の発現亢進が観察された。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法で検討したが明らかな差は認められなかった。Th17の局在についても明らかな特徴はつかめなかった。今後更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we carried out in immunologically-molecular biological level functional analysis involvement of SOCS to activation of STAT by inflammatory cytokines and collapse of innate immunity via TLR for performing the treatment of disease of the oral mucosa which is assumed to be caused by failure of innate immunity. In particular, it aimed to elucidate control mechanism (leukoplakia, lichen planus) of the oral mucosa diseases caused by cytokines and Th17, Treg, the mechanism of pathogenesis in this application. I went to search for associated factors in Th17, Treg oral cancer, lichen planus, in each oral mucosal disease from leukoplakia. Upregulation IL6, TNF α , the IL-23 was observed in leukoplakia. For Th17, Treg, expression ROR γ t, the Foxp3, was investigated by RT-PCR method of expression, GATA3 T-bet further respectively obvious difference was observed. I did not grasp the obvious feature also localization of Th17. And it will be necessary to consider further forward.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,100,000	330,000	1,430,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
24年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：SOCS,IL23,IL17,TLR,炎症,細菌

1. 研究開始当初の背景

口腔粘膜疾患の病態解明および治療開発が待たれている。そこでわれわれはJAK/STATの制

御因子SOCSを標的とした口腔粘膜疾患の治療戦略を計画した。

2. 研究の目的

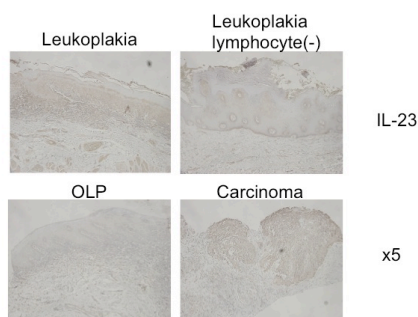
自然免疫の破綻によって惹起されると想定される口腔関連疾患の治療開発に向けての基礎的研究。

3. 研究の方法

in vitro における口腔関連疾患における自然免疫の破綻の検討。Human 組織における関連因子の検討。

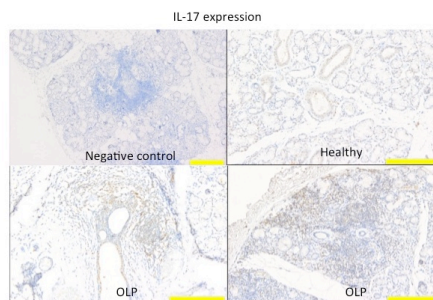
4. 研究成果

口腔粘膜疾患および口腔癌の検索を行った。まずヘテロダイマーを形成するサイトカインである IL-23 の発現は口腔癌で増加したが、その近縁にあたる IL-12 の発現は増加しなかった。また口腔癌周囲にも IL-23 の発現が見られたが腫瘍中心部と比較すると発現は弱かった。これらのサイトカインの発現は、腫瘍の微小環境における局所の炎症反応や上皮内リンパ球の浸潤を拮抗的に制御していると考えられた。IL-12 が細胞傷害性T 細胞の浸潤を促進するのに対し、IL -23 は血管新生を促すマトリックスメタロプロテアーゼであるMMP9 の発現上昇などの炎症反応を促進し、CD8 T 細胞の浸潤は抑制されていた。また前癌病変での検討では、リンパ球浸潤のある Leukoplakia では全体的な発現上昇を認めたが、リンパ球浸潤のないものでは基底細胞層のみの発現を認めた。

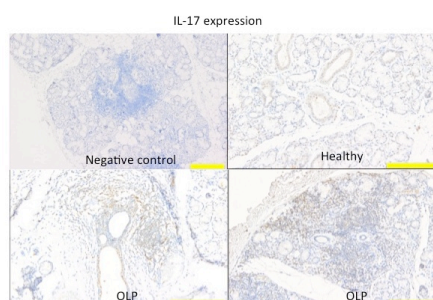


また、oral lichen planus (OLP)では、リンパ球の浸潤が認められた症例で、炎症が強くなるにしたがってIL-17 の発現が認められた。炎症を助長するメカニズムとしてIL-23 によるMMP9 の誘導、および血管新生が関与している事が考えられ、さらにIL-17 の関与も示唆された。最近、Th17 細胞と呼ばれる新たなT 細胞サブセットが存在し、

これがアレルギー応答や自己免疫、細胞外増殖性の細菌感染防御などで中心的な役割を果たしている



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 17 件)

1) Muratsu D, Yoshiga D, Taketomi T, Onimura T, Seki Y, Matsumoto A, Nakamura S.

Zoledronic acid enhances lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory reactions through controlled expression of SOCS1 in macrophages. PLoS

ONE. 2013. In press. 査読あり。

2) Kito S, Koga H, Kodama M, Habu M, Kokuryo S, Yamamoto N, Oda M, Nishino T, Zhang M, Matsuo K, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Seta Y, Yoshiga D, Kaneuji T, Nogami S, Yoshioka I, Yamashita Y, Tanaka T, Miyamoto I,

Kitamura C, Tominaga K, Morimoto Y. Variety and complexity of fluorine-18-labelled-fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulations in the oral cavity of patients with oral cancers. Dentomaxillofac Radiol. 2013 May 15.

3) Yamamoto N, Yamashita Y, Yoshiga D. Occurrence of silk stitch abscess after surgery in patients with oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 inpress. 査読あり.

4) Nogami S, Takahashi T, Ariyoshi W, Yoshiga D, Morimoto Y, Yamauchi K. Increased Levels of Interleukin-6 in Synovial Lavage Fluid From Patients With Mandibular Condyle Fractures: Correlation With Magnetic Resonance Evidence of Joint Effusion. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Jun;71(6):1050-1058.doi:10.1016/j.joms.2013.01.021.査読あり.

5) Yoshiga D, Yamashita Y, Nakamichi I, Tanaka T, Yamauchi K, Yamamoto N, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Sakurai T, Kiyomiya H, Tominaga K, Morimoto Y and Takahashi T. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int. 31. 2013. 査読あり.

6) Nogami S, Takahashi T, Yamauchi K, Miyamoto I, Kaneuji T, Yamamoto N, Yoshiga D, Yamashita Y. Clinical comparison between the retromandibular approach for reduction and fixation and endoscope-assisted open reduction and internal fixation for mandibular condyle fractures. J Craniofac Surg. 2012 Nov;23(6):1815-8. doi:

10.1097/SCS.0b013e3182710393. 査読あり.

7) Oda M, Tanaka T, Kito S, Habu M, Kodama M, Kokuryo S, Miyamoto I, Yoshiga D, Yamauchi K, Nogami S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Ishikawa A, Nishida I, Saeki K, Morikawa K, Matsuo K, Seta Y, Yamashita Y, Maki K, Tominaga K, Morimoto Y. Magnetic resonance angiography using fresh blood imaging in oral and maxillofacial regions. Int J Dent. 2012: 865369. Published online 2012 October 17. 査読あり.

8) Fujino H, Ito S, Sugiyama H, Yoshiga D, Karashima Y, Yokoyama T. A case of coil embolization for unexpected massive bleeding caused by internal carotid artery injury. Masui 2012 61(3) 314-317. 査読あり.

9) Mitate E, Oobu K, Yoshiga D, Kawano S, Kawazu T, Kiyoshima T, Toyoshima T, Kitamura R, Nakamura S. A case of adenosquamous carcinoma in the Mandibular Gingiva. Journal of Japan Society for Oral Tumors. 2012 24(2) 55-61. 査読あり.

10)当科におけるエプーリス症例、特に骨セメント質形成性エプーリスの病理組織学的検討 古田絢也、野上晋之介、吉賀大午、金氏 毅、松尾 拓、石川文隆、矢田直美、山内健介、山下善弘、高橋 哲. 九州歯科学会誌

11) 上顎洞および鼻腔に開窓した巨大な含歯性嚢胞の一例. 櫻井拓真・吉賀大午・石川文隆・宮本郁也・野上晋之介・金氏 毅・三次 翔・森本泰宏・山下善弘・高橋 哲. 九州歯科学会誌 67(1) : 001-006, 2013.

12) 口腔粘膜組織欠損部修復におけるポリグリコール酸フェルトおよびフィブリン糊スプレーの使用経験. 野上晋之介、若林奈南子、宮本郁也、吉賀大午、金氏毅、櫻井拓真、清宮弘康、山本哲彰、山内健介、高橋哲. 九州歯科学会誌 66(6): 208-213, 2013.

13) 下顎骨関節突起骨折に対する内視鏡を用いた-口内法による観血的整復固定術の経験- 吉賀大午・山下善弘・野上晋之介・山本哲彰・山内健介・金氏毅・櫻井拓真・田中達朗・森本泰宏・高橋哲. 九州歯科学会誌 66(6): 198 ~ 203, 2013.

14) 臼歯腺に生じた導管内乳頭腫の1例 吉賀大午・石川文隆・山下善弘・山本哲彰・山内健介・野上晋之介・片岡良浩・櫻井拓真・森本泰宏・高橋哲. 九州歯科学会誌 66(6): 204 ~ 207, 2013. 査読あり.

15) 口腔悪性腫瘍患者における FDG-PET/CT の有用性に関する検討 山本哲彰、山内健介、山下善弘、宮本郁也、野上晋之介、吉賀大午、鬼頭慎司、河野辰行、河野憲司、古賀博文、森本泰宏、高橋哲. 九州歯科学会誌 66(4): 104-109, 2012. 査読あり.

16) 下唇に発生した小唾液腺体内唾石の1例 山本哲彰・吉賀大午・宮本郁也・石川文隆・鬼頭慎司・河野辰行・森本泰宏・河野憲司・高橋哲. 九州歯科学会誌 66(4): 100-103, 2012. 査読あり.

17) 吉賀大午, 川野真太郎, 小林家吉, 鈴木華子, 後藤雄一, 中村誠司. 臼後部に発生した多形腺腫の1例. 日本口腔外科学会雑誌 58(9), 541-545, 2012-09 査読あり. [学会発表] (計4件)

村津大地, 吉賀大午, 武富孝治, 鬼村朋宏, 中村誠司. Zoledronate が TLR4 シグナルを介した炎症反応へ与える影響. 日本骨代謝学会 東京

村津大地, 吉賀大午, 武富孝治, 鬼村朋宏, 中村誠司

Zoledronic acids enhance lipopolysaccharide-stimulated pro-inflammatory reaction in macrophages PER/IADR Helsinki _

吉賀大午¹, 石川文隆², 山本哲彰¹, 宮本郁也¹, 野上晋之介¹, 片岡良浩¹, 櫻井拓真¹, 高橋哲¹. 臼歯腺に生じた導管内乳頭腫の1例. 日本口腔腫瘍学会2012. 1. 26 埼玉

吉賀大午¹, 石川文隆², 宮本郁也¹, 山内健介¹, 山本哲彰³, 野上晋之介¹, 金氏毅¹, 山下善弘⁴, 高橋哲⁵. 顎関節に生じた偽痛風の1例. 2012 口腔外科学会総会 [図書] (計 件)

[産業財産権]
○出願状況 (計 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 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 ()

研究者番号:

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：