九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

口腔扁平苔癬の病態進展におけるthymic stromal lymphopoietin(TSLP)の関与 : TSLPによる骨髄様樹状細胞を介したTh2活性化機構の解析

山内, 昌樹

https://hdl.handle.net/2324/1806955

出版情報：九州大学, 2016, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

KYUSHU UNIVERSITY

（様式３）

氏　　名　：　山内　昌樹

論 文 名　：口腔扁平苔癬の病態進展における thymic stromal lymphopoietin（TSLP）の関与

～TSLP による骨髄様樹状細胞を介した Th2 活性化機構の解析～

区　　分　：甲

論　文　内　容　の　要　旨

口腔扁平苔癬（OLP）は口腔粘膜に角化異常を伴う慢性炎症性疾患であり、近年 WHO では potentially malignant disorder と位置づけられ、基底膜直下への T 細胞を主体としたリンパ球浸潤を特徴とする。浸潤 T 細胞は CD4 陽性ヘルパー T（Th）細胞を主体としており、免疫学的には Th1、Th2、Th17 などの特定の Th サブセットが病態形成に関与することが示唆されている。その中でも Th2 細胞は、びらん型のような炎症が強い症例で発現が亢進していることが報告されている。近年、Th2 誘導能を持つサイトカインとして IL-33 と Thymic stromal lymphopoietin（TSLP）が同定され、アレルギー疾患における Th2 活性化や病態を進展させることが指摘されている。機序としては、IL-33 は Th2 細胞上にある ST2（IL-33 受容体）を介して Th2 を直接活性化させるのに対し、TSLP は骨髄様樹状細胞（mDC）に作用して Th2 ケモカインの産生を促進し、Th2 を病変局所に遊走させることが報告されている。

そこで本研究では、OLP の病変局所における IL-33 と TSLP の局在およびそれらの発現細胞を検索し、OLP の病態形成における Th2 活性化機構および臨床所見との関連について検討を行った。

1. OLP の病変局所における IL-33 および TSLP の発現と局在

当科を受診した OLP 患者 15 例、過角化症患者 5 例、および非特異性潰瘍患者 5 例を対象とした。まず、OLP 標本を病変部と正常部 2 つに分けて免疫組織化学染色法にて IL-33 と TSLP の発現と局在について比較検討を行った。その結果、IL-33 は病変・正常部ともほとんど発現を認めなかったが、TSLP は病変部の基底膜とその直下の浸潤炎症細胞に強い発現を認めた。そのため、TSLP に注目し、他の粘膜疾患（過角化症、非特異性潰瘍）についても検索を行ったところ、TSLP は OLP 以外に過角化症の基底膜にも発現を認めたが、CD11c（mDC）や GATA3（Th2）は OLP のみに基底膜直下に著明に発現しており、CD11c と GATA3 の陽性細胞数は正の相関を示した。また、免疫組織二重蛍光染色法にて TSLPR（TSLP 受容体）と CD11c の局在はほぼ一致していた。次に、Laser Microdissection（LMD）法にて各粘膜疾患の基底膜直下の病変組織のみを抽出し、real-time PCR 法にて Th サブセットに関連する分子の mRNA 発

現について比較検討を行った。その結果、OLP は他の粘膜疾患と比較して、Th2 ケモカイン（TARC、MDC）の mRNA 発現が有意に亢進していた。

2. OLP の Th2 活性化と臨床所見との関連

Th2 活性化分子（mDC, GATA3）の発現と臨床病理学所見（性別、年齢、部位、病型、ウイルス感染の有無、リンパ球浸潤、異所性胚中心形成の有無、治療抵抗性、癌化の有無）との関連について検討を行った。その結果、びらん型または異所性胚中心を伴う症例で mDC と GATA3 ともに陽性細胞数が有意に多かった。それ以外の臨床項目との間には有意な相関関係は認めなかった。

これらの結果より、OLP の病変局所に発現した TSLP が mDC による Th2 ケモカインの産生を促進することによって、Th2 細胞を遊走・活性化および病態進展に関与している可能性が示唆された。