

Toll-like receptor 9-positive plasmacytoid dendritic cells promote Th17 immune responses in oral lichen planus stimulated by epithelium-derived cathepsin K

宮原, 佑佳

<https://hdl.handle.net/2324/7182394>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (歯学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © The Author(s) 2023



氏 名	宮原 佑佳			
論 文 名	Toll-like receptor 9-positive plasmacytoid dendritic cells promote Th17 immune responses in oral lichen planus stimulated by epithelium-derived cathepsin K. (Toll 様受容体 9 陽性形質細胞様樹状細胞は OLP 上皮由来カテプシン K 刺激によって Th17 免疫応答を促進する)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	兼松 隆
	副 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	西村 英紀

論 文 審 査 の 結 果 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、粘膜上皮と特異な CD 陽性ヘルパー T（Th）細胞（特に Th2 細胞と Th17 細胞）との相互作用が病態形成に関与する。本研究では、OLP 上皮を抽出して上皮由来の疾患関連分子を同定し Th 細胞との関連を検討した。

OLP 患者 3 例の頬粘膜標本から laser capture microdissection で同一生検標本の病変上皮（LE）と正常上皮（NE）を採取し、DNA マイクロアレイ解析を行い、LE で発現上昇する疾患関連分子の一つとしてカテプシン K（CTSK）を同定した。OLP における CTSK の発現と局在を免疫組織化学染色法で確認したところ、CTSK は LE とその直下に強く発現し、一方、NE では CTSK の発現はほとんど認められず、疾患コントロールの過角化症（HK）でもほとんど認めなかった。CTSK は、骨芽細胞や上皮細胞から産生され、抗原提示細胞の Toll 様受容体 9（TLR9）を介して Th17 細胞への分化を促進する。OLP の TLR9 発現細胞を確認したところ、主な発現は CD123 陽性形質細胞様樹状細胞（pDC）であった。ヒト末梢血単核細胞（PBMC）より CD123 陽性 pDC を抽出し、TLR9 アゴニストで刺激すると、培養上清中に Th17 細胞分化促進因子（IL-6、IL-23、TGF- β ）が上昇し、CTSK の添加でこれらはさらに増強した。また、TLR9 阻害剤でこの増強は抑制された。LE の Th17 細胞（CD4+ROR γ t+）の発現は、NE や HK と比較して有意に高く、LE の Th17 細胞は CTSK 細胞数と有意な正の相関を示した。また、CTSK 陽性細胞、TLR9 陽性 pDC 細胞や Th17 細胞と、臨床所見（網状型（軽症）、びらん型（重症））との関係では、CTSK 陽性細胞と Th17 細胞は、びらん型よりも網状型で有意に多かった。さらに、scRNA-seq（CD45 細胞抽出）解析の結果、OLP 組織の TLR9 陽性細胞は主に pDC であり、TLR9 陽性 pDC では、TLR9 陰性 pDC と比較して Th17 細胞分化に関連する遺伝子の発現が増加していた。

本研究結果から、OLP 上皮に由来する CTSK が、pDC における TLR9 シグナルを介した Th17 細胞分化促進因子の産生を増強して、Th0 の Th17 細胞への分化を促進することで、OLP の病態形成に関与する可能性が示された。よって、本研究は、CTSK を標的とした OLP の新たな治療戦略に繋がることから、今後の歯科臨床への応用が期待できる。従って、博士（歯学）の学位授与に値する。