

扁平苔癬の発症機序と原因遺伝子の探索

分担研究者 魚島勝美 新潟大学大学院医歯学総合研究科生体歯科補綴学分野 教授

研究要旨：口腔扁平苔癬において、近年、扁平苔癬と同様に免疫機構、免疫寛容の破綻による自己免疫疾患と思われる知見により、免疫機構特異的口腔扁平苔癬の存在が報告されたが、依然として、非特異的口腔扁平苔癬も存在し、原因は未だ不明である。扁平苔癬と口腔扁平苔癬はその発症部位や病態、特に癌化の可能性などから疾患として区別しなければならない可能性が高い一方で、発症機序、所見など多くの共通点がみられる。このことは疾患の関連遺伝子、分子標的に共通点があることを示唆している。扁平苔癬、口腔扁平苔癬の疾患特異的な遺伝子発現解析をマイクロアレイ法により検出しようという試みはこれまでも多くなされている。しかし、個別に行われた先行研究において、変動遺伝子の数はそれぞれ 300 近い数となり、原因遺伝子絞り込みが十分になされているとは言い難い。本研究は医科、歯科の連携により疾患、健常組織から採取した組織を用いて扁平苔癬と口腔扁平苔癬に共通する特異発現遺伝子をマイクロアレイ法によって網羅的に検索、発症部位、病態の差に影響を受けない疾患関連遺伝子群を特定し、扁平苔癬の発症機序、疾患維持に関わる原因遺伝子の特定を目的とするものである。現在口腔扁平苔癬患者、扁平苔癬患者より採取した標本と健常者標本とを解析中である。

A. 研究目的

口腔扁平苔癬は原因不明といわれている。

近年、扁平苔癬と同様に免疫機構、免疫寛容の破綻による自己免疫疾患と思われる知見により、免疫機構特異的口腔扁平苔癬の存在が報告されているが、依然として、非特異的口腔扁平苔癬も存在し、原因解明、疾患機序解明には至っていない。扁平苔癬、口腔扁平苔癬両疾患は所見や病態で異なる点が多く、特に癌化に関しては、口腔扁平苔癬のみが癌化の可能性を有する。口腔扁平苔癬、扁平苔癬は疾患として区別する必要性が議論される一方で、共通所見も多く、遺伝的変動や標的分子を共有する可能性が示唆される。疾患の分子生物学的理解に、疾患特異的遺伝子発現変動の検索は有効な手段と考えられる。これまでも、医科、歯科それぞれでの網羅的遺伝子発現変動解析は行

われているが、それぞれ 300～100 の変動遺伝子が検出され、その後の解析の煩雑さなどの理由で十分な絞り込みがなされない。本研究では医科と歯科の連携を図り扁平苔癬、口腔扁平苔癬の両疾患部位に共通の変動遺伝子群をマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析によって検索し、両疾患に共通する病因遺伝子群に対する絞り込みを行ない、分子生物学的な疾患理解の一助とするものである。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院金属アレルギー外来へ通院中の口腔扁平苔癬患者、及び新潟大学医歯学総合病院皮膚科へ通院中の扁平苔癬患者のうち協力の得られた患者から口腔粘膜病変部位（OLP）、または皮膚の病変部位（LP）を採取、対照群として

健常者口腔粘膜 (cOLP)、皮膚標本 (cLP) を採取する。採取組織より RNA を抽出、逆転写酵素反応を用いて c-DNA を合成、GeneChipR HumanGene 2.0 ST Array を用いてマイクロアレイ法による網羅的発現変動遺伝子解析を行う。2 倍以上の上方、下方変動の遺伝子を変動遺伝子群とする。標本間の比較は cOLP と OLP 間の変動遺伝子群と cLP と LP 間の変動遺伝子群を比較、OLP,LP 共通変動遺伝子群を抽出。この共通変動遺伝子群から病態、発症部位に関わらない疾患関連遺伝子群の同定、疾患の標的分子の同定を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医歯学総合病院倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

現在、各標本の遺伝子発現変動を解析中である。

D. 健康危険情報

該当なし

E. 発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

G. 引用文献

1) Xijing J. Zhou, Philip B. Sugerman Neil W. Savage, Laurence J. Walsh J Gregory J. Seymour Intra-epithelial CD8⁺ T cells and

basement membrane disruption in oral lichen planus J Oral Pathol Med. (2001)May-Aug; 31:23-27

2) M. R. Roopashree, Rajesh V Gondhalekar¹, M. C. Shashikanth, Jiji George, S.H.Thippeswamy, Abhilasha Shukla¹. Pathogenesis of oral lichen planus – a review: J Oral Pathol Med (2010) 39: 729–734

3) Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus: British Journal of Dermatology (2000); 142: 449±456.