

総説

口腔扁平苔癬研究の現況と将来の展望

杉田好彦^{1,2)} 森山雅文¹⁾ 津島文彦¹⁾
長谷川博雅^{1,2)} 河野憲司¹⁾ 中村誠司¹⁾
前田初彦^{1,2)} 岩渕博史¹⁾ 安彦善裕^{1,2)}
菅原由美子¹⁾ 伊東大典³⁾ 川又均⁴⁾

抄録：口腔扁平苔癬は難治性の炎症性皮膚粘膜疾患である。その発症機序や治療法に関してはこれまで盛んに研究がなされ、膨大な知見が得られているものの、残念ながら本疾患を解明し十分に制御するには至っていない。本学会のOLP委員会は、先の10年間に臨床口腔病理学会と合同で開催した扁平苔癬ワーキンググループの活動を引き継ぎ、さらに発展させることを目的として設立された。この総説では、口腔扁平苔癬について現在得られている知見を本委員会で可能な限り収集して紹介するとともに、将来的に研究をどのように展開すべきかを提言する。

キーワード：口腔扁平苔癬, 発症機序, T細胞, 上皮破壊, 臨床マーカー

緒言

—いま口腔扁平苔癬をどう捉えるべきか—

口腔粘膜疾患は非常に興味深い研究対象である。ただし、天疱瘡などの自己免疫性水疱性疾患については研究が日々進み、治療法も強固に確立しているが、例えばありふれたアフタ性口内炎の病因は未知のままである。

口腔扁平苔癬 (oral lichen planus ; OLP) についても、最新の研究がその病因・病態の解明に追い付いているとは言い難い。換言するに、本疾患は高い治療抵抗性を示すものの、頻度の比較的低い良性疾患であること、また周辺概念との関係が未だに曖昧で疾患定義が揺らいでいることから、研究対象として扱いつらいという現状もまた指摘されている。

本稿では、OLPに関する従前の知見と論考をおおまかに参照するとともに、本疾患をどう捉え、今後の研究にどう繋げるかを発展期待的に論ずるものである。

OLPの原因論諸説

OLPの原因として、精神的ストレス、薬物、歯科修復物、外科的侵襲、細菌やウイルスなどの感染、糖尿病などの全身疾患、遺伝的背景、生活習慣など様々なものが考えられ

てきたが^{K#1)}、本疾患の病因はほとんど解明されていない。これまでの研究では、口腔扁平苔癬は細胞性免疫の異常が関与する口腔粘膜疾患であるという考えが主流であり、この観点から、口腔粘膜上皮の自己抗原に対する反応、または外来抗原に対する異常なT細胞性応答の2つの説が提唱されている^{1,2)}。しかし疾患特異的抗原は同定されておらず、いずれの説も確証を欠いている。一方、疾患特異的抗原の関係しない非特異的機序によるという考えもある²⁾。

OLPの病因に関する主な説を列挙すると、①抗原特異的細胞性免疫説、②自己免疫説、③非特異的発症機序説、④ウイルスまたは細菌感染説、⑤精神的ストレス説などがある¹⁻⁴⁾。

1) 抗原特異的細胞性免疫説

疾患特異的抗原として、口腔粘膜の重層扁平上皮基底細胞上の自己抗体または外来抗原が考えられている。何らかの原因（たとえば薬物、機械的損傷、微生物感染など）により口腔粘膜上皮に発現あるいは暴露する自己分子に対する反応が想定される。このような外来刺激により口腔粘膜上皮に発現が増強する分子として熱ショックタンパク (heat shock protein ; HSP) があり、OLPの原因抗原である可能性が考えられている⁵⁾。しかし、本疾患の自己免疫原性を示す実験的根拠は今のところ得られていない。

外来抗原に対する口腔粘膜反応としては、歯科修復物 (アマルガム、ニッケル、金など) や薬物により惹起されるOLPに似た口腔症状は、これらの誘因を除去することにより改善をみるので、特に我が国では原因が同定できないいわゆる「真の」OLPとは区別して口腔扁平苔癬様反応 (oral lichenoid lesion ; OLL) と慣習的に呼ばれている⁶⁾。臨床

¹⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP委員会) 日本口腔内科学会委員

²⁾ 日本臨床口腔病理学会委員

³⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP委員会) 日本口腔内科学会委員副委員長

⁴⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP委員会) 日本口腔内科学会委員委員長

〔受付：2024年3月25日、受理：2024年4月18日〕

像は酷似するものの発症機序が根本的に違うものとして、慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease ; cGVHD) でみられる OLL がある。これは移植片由来の T 細胞などが宿主の抗原に対して免疫反応を起こすもので、「仮想的な対外来抗原反応」による病変とみなすこともできるかも知れない⁷⁾。

2) 非特異的機序説

OLP に浸潤する T 細胞が特定の抗原に対して特異的に活性化されているという確証がないことから、病変部に先行する非特異的炎症により産生されるサイトカインが T 細胞を遊走させ、OLP の特徴である帯状浸潤を形成するとの考えがある²⁾。この過程では、肥満細胞と T 細胞の相互作用により肥満細胞の脱顆粒が持続し、OLP の慢性化につながっている。

また HLA, IL-10, TNF α などの遺伝子多型が本疾患の発症と関係するとの報告から、HLA 分子の変異に起因する抗原提示異常などの細胞性免疫の破綻が原因であるとの考えがある⁸⁾。

3) ウイルスまたは細菌感染説

ウイルスについては、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) 感染患者の OLP 罹患率が高いことから、両者の関連が考えられている⁸⁾。しかしこの所見には地域性があるため、住民の遺伝的背景、地域環境因子などがそれを修飾している可能性もある。また HCV 感染が OLP 発症を誘発する機序は明らかにされていない。

びらん型 OLP 患者では健常者に比べて、*Fusobacterium* 属と *Campylobacter* 属は増加するが、*Porphyromonas* 属は減少するという報告や、歯垢や歯石除去が歯肉扁平苔癬の症状を改善するという報告がある⁴⁾。これらの所見は、細菌が OLP の原因というよりむしろ症状増悪に関わっている可能性を示している。細菌感染と皮膚粘膜病変の関連については、乾癬の発症にスーパー抗原 (superantigen ; SA) である staphylococcal enterotoxin が関与することが知られており、本症は SA 誘発性自己免疫疾患であるとの考えがある⁹⁾。OLP の発症においても同様に SA が関与する可能性がある。

4) 精神的ストレス説, その他

OLP 患者は健常者に比べて不安やうつ症状を示す割合が高いこと、精神的ストレスにより血清コルチゾール値が上昇すると Th1 細胞からの炎症性サイトカイン産生が増すことから、ストレスが OLP の発症に関係すると考えられている⁴⁾。精神的ストレスと OLP の因果関係は証明されていないが、外傷や過度なストレスなどで末梢神経細胞から産生された Substance P が肥満細胞の脱顆粒を誘

発し、これが血管内皮細胞上の接着分子群の発現増強をきたして T 細胞の局所遊走・集積を引き起こすというモデルが提唱されている。これが一定の説得力を持つならば、精神的ストレスは OLP の発症因子、増悪因子、あるいは持続因子であると推察できる。

OLP の患者では糖尿病、高血圧症、甲状腺疾患の罹患率が高いこと、ビタミン B12 欠如や血清鉄欠如が多いことなど、全身的背景との関連の報告を多く認める²⁻⁴⁾。これらの全身疾患、全身の異常についても因果関係は不明である。

発症初期における粘膜上皮 Langerhans 細胞の貢献

OLP は、主として CD8⁺細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell ; CTL) が角化細胞のアポトーシスを引き起こすことにより病態が形成されているが、そこには抗原特異的または非特異的な要因があると考えられている¹⁰⁾。抗原特異的な病態形成において重要な役割を果たしているのが、角化細胞および皮膚粘膜上皮に存在する抗原提示細胞である Langerhans 細胞 (Langerhans cell ; LC) である。特に後者は、OLP の発症初期における主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex ; MHC) class II を介した免疫応答に重要な役割を果たしている。OLP の病因となる抗原は未だ特定されていないが、その外因性または内因性の未知の抗原情報を獲得した LC は活性化し、炎症誘発性サイトカインである TNF α や IFN γ を放出し、細胞表面に MHC class II を発現する¹¹⁾。LC では、上皮内に活性化し、MHC class II を発現した LC の数が増加していることが報告されている¹²⁾。さらに LC から放出された IFN γ により角化細胞が刺激され、MHC class II である HLA-DR, -DQ の発現が誘導され、角化細胞も抗原提示細胞として機能するようになる¹³⁾。

活性化した LC は所属リンパ節へ遊走し、リンパ節内のナイーブ T 細胞と相互作用してそれらを活性化させる。この過程は、T 細胞上の T 細胞受容体 (T cell receptor ; TCR)-CD3 複合体と LC 上の MHC class I (CD8⁺CTL の場合) または MHC class II (CD4⁺T 細胞) と結合することにより開始される。しかしながら T 細胞の抗原特異的活性化には、TCR と MHC を介した相互作用だけでは不十分で、共刺激分子 (costimulatory molecules) を介したシグナルが必要不可欠である。活性化 LC は、CD80/CD86, ICAM-1 (CD54), CD40 などの共刺激分子を発現し、これらは T 細胞上の CD28, CD18/CD11a, CD154 (CD40L) とそれぞれ結合する¹⁴⁾。CD28-CD80/CD86 の結合により、T 細胞の IL-2 の産生と放出が促進され、T 細胞の増殖が誘導される。また、CD40L-CD40 との結合により、LC から炎症誘発性サイトカインである IL-6, IL-12 の放出が促され、エフェクター T 細胞への分化が誘導さ

れる¹⁵⁾。CD8⁺T細胞は、CD8⁺CTLへと分化し、CD4⁺T細胞はヘルパー T1 (Th1) サブセットへ分化誘導されるが、その過程には IL-12 が関与していると報告されている¹⁶⁾。

帯状浸潤 T 細胞はどこからやってくるのか

活性化された抗原特異的 T 細胞は、所属リンパ節を出て胸管から血管に入り、血流にのって OLP 病変部へと遊走する。CD8⁺CTL は、上皮内または隣接する組織に浸潤して角化細胞のアポトーシスを引き起こす一方、CD4⁺T細胞は粘膜固有層に浸潤する¹⁷⁾。つまり OLP において上皮下の帯状細胞浸潤を構成する炎症細胞は主に CD4⁺T細胞である。また活性化していないナイーブ T 細胞も一緒に遊走してくるが、OLP 病変部において、MHC class II を発現した角化細胞との相互作用により活性化される¹⁸⁾。

T 細胞の OLP 病変への遊走は、活性化された血管内皮細胞上に発現する接着分子と、T 細胞上の同種のレセプターによって媒介される。CD106 (VCAM-1)、CD54 (ICAM-1)、および CD62E (E-selectin) などの細胞間接着分子の発現は、血管内皮細胞において通常は非常に低いですが、TNF α や IFN γ などの炎症性サイトカインより刺激を受け活性化されることで発現誘導される。遊走してきた T 細胞は、CD106 に対する CD49d/CD29 (VLA-4)、CD54 に対する CD18/CD11a、CD62E に対する CD62L (L-selectin) にて血管内皮に結合する¹⁹⁾。OLP 病変部の血管内皮への T 細胞の遊走には、肥満細胞やマクロファージから放出される CCL5 (RANTES) などのケモカインが関与している²⁰⁾。

上皮層破壊の病理組織学的側面

OLP の病理組織学的変化は Dubreuil W が初めて報告した²¹⁾。OLP の病理組織学的特徴として認識されている所見は、米国口腔顎顔面病理学会の診断基準²²⁾ もあるように、過角化あるいは過錯角を呈する角化亢進、上皮内外のコロイド小体 (Civatte body)、上皮突起の鋸歯状所見、基底細胞の水症性変性 (液状変性)、上皮下固有層内での T リンパ球の帯状浸潤などで、いわゆる上皮結合組織境界部の粘膜炎 (interface mucositis) の所見である。これらの所見は白斑型や紅斑型の OLP の間に形態計測的に有意な差はない²³⁾。これら以外にも、基底膜の肥厚や断裂、棘細胞症、メラニン沈着などがみられる。OLP の診断には上皮性異形成が除外されることはいうまでもない^{22, 23)}。

上皮の角化は上皮性異形成の診断にも関わる特徴であるが、OLP では上皮の肥厚部の細胞増殖活性が上昇していることが報告されている²⁴⁾。さらに異常角化の主要な分子機構の1つとしては、角質形成に関連するタンパク発現の異常が挙げられる。角化はケラチン線維の凝集や周辺帯 (cornified envelope/cornified cell envelope; CE) の形成

によって起こる現象である。CE の形成にはインボルクリンなどの CE 構成タンパクの架橋を触媒するトランスグルタミナーゼ (transglutaminase; TG) が必須で、TG1 や TG3 などが角化細胞で分布する。OLP では正常の頬粘膜よりも TG1 が幅広く分布している。また、口腔の非角化上皮ではみられない TG3 の細胞膜局在が OLP ではみられるなど、TG の過剰な発現が過角化に寄与していると考えられている²⁵⁾。

好酸性、壊死性の角化細胞であるコロイド小体を最初に記載したのは Sabouraud で、その後 Civatte が詳細に形態を記載して以降は Civatte body と呼ばれるようになった^{26, 27)}。コロイド小体に関する研究は意外に少ないが、電子顕微鏡的に小体が主にトノフィラメントと類似のフィラメントからなり、角化細胞由来であろうと言われてきた²⁶⁾。OLP のコロイド小体は上皮・結合組織境界部や上皮内のみならず、帯状のリンパ球浸潤領域にも観察され、ケラチン 17 に陽性を示す。その成因についてはアポトーシスではなく、ある種の個細胞角化であるという^{26, 27)}。

上皮突起の鋸歯状所見には基底細胞層のアポトーシスが関連している。CD8⁺CTL は、その細胞膜上に発現する TCR/CD3 複合体が、広義の抗原提示細胞 (角化細胞もこれに含まれる) 上の MHC class I と結合して抗原情報を得ることによって活性化する。上皮・結合組織境界部で活性化した CTL による基底細胞のアポトーシス誘導には複数の経路がある。CTL 表面の Fas リガンド、パーフォリンおよびグランザイム B を放出、そして TNF α によるカスパーゼの活性化などである¹¹⁾。また OLP でも以前からストレス監視機構を担う $\gamma\delta$ T 細胞と熱ショックタンパク質 (heat shock protein: HSP) の関与が疑われていた²⁸⁾。HSP は、広汎な細胞から産生され²⁹⁾、アポトーシス誘導に関与する³⁰⁾。OLP では基底細胞および傍基底細胞での発現亢進が報告されている³¹⁾。また、HSP は口腔白板症よりも OLP で発現が高く³²⁾、びらんタイプよりも非びらんタイプで高発現を示すことが報告されており³³⁾、OLP のバイオマーカーとしての可能性が示唆されている^{31, 33)}。

基底細胞のアポトーシスに加え、基底膜が断裂することが知られている³⁴⁾。慢性炎症に伴って、上皮下の細胞外マトリックス (extracellular matrix, ECM) の減少や消失がみられるが、ECM の分解には分解酵素 (matrix metalloproteinases: MMPs) が中心的な役割を演じる³⁵⁾。OLP の基底膜の破壊にも慢性炎症細胞浸潤部の MMPs³⁶⁾ や肥満細胞の関与³⁷⁾ が示唆されてきた。さらに、アポトーシスに陥った基底細胞はもはや基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV やラミニン V を産生できないため、正常な基底膜の生成が不可能となる。また、基底細胞の接着分子である E-カドヘリンなどの接着分子の発現減少や消失がみられ、基底細胞の破壊を招くという^{38, 39)}。このような上

皮結合組織境界部の変化は、上皮下帯状浸潤 T 細胞の上皮内移行を容易にすると考えられている^{2,40}。CTL による傷害は基底細胞の基底膜の破壊や基底細胞のアポトーシスを招き、上皮突起は細くなり鋸歯状所見を呈することになる。

OLP の粘膜上皮では、上皮の増殖活性が亢進している^{40,41}。上皮の増殖にはグルタミンの代謝が関与し、グルタミントランスポーターやグルタミンナーゼの発現が亢進しているという⁴²。OLP の粘膜上皮では、アポトーシスの出現と増殖活性の亢進によって、上皮の菲薄化や棘細胞症などの形態学的変化が生じることが理解できる。しかし、単に上皮の厚みや上皮突起の形態が変化するだけでなく、OLP の粘膜上皮を構成する角化細胞に形質変化が生じていることも知られている。非角化重層扁平上皮である頬粘膜上皮では非角化上皮が主に産生するケラチン 13 の減弱や、角化上皮が産生するケラチン 10 が過剰に発現する^{43,44}。上皮結合組織境界部、すなわち基底細胞はケラチン 19 の発現を失い、基底細胞が持たないデスモグレイン 1 (DSG1) が異所性に発現している。このように、OLP では形態的特徴のみならず、形質的にも基底細胞の性格が消失し、境界部に真の基底細胞が存在しないといわれる⁴⁵。

基底細胞の水症性変性は、上述の基底細胞のアポトーシスや E-カドヘリンなどの接着分子の発現低下や消失による上皮細胞間の結合障害によることが容易に想起できる。他方で、水症性変性が上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition : EMT) による現象だとする研究もある⁴⁶。OLP における EMT 関連の研究は少なく、EMT の制御因子である TWIST1 や ZEB1 は OLP 上皮層において陰性であったという研究もあり³⁸、現時点で EMT によって水症性変性が起こるといった証拠は乏しい。

上皮下のリンパ球帯状浸潤は OLP の病態形成に必須で、診断価値の高い病理学的所見のひとつである²。慢性炎症状態の持続により血管新生が促進され、血管新生が慢性炎症性細胞浸潤を促進するというフィードバックループが報告されており、血管内皮細胞の機能障害と、それに伴う異常な血管新生の誘導が OLP の病態に関与していると考えられる²⁹。また、びらん型では網状型よりも血管新生が多くみられるとされ、病因だけでなく病態への関与も示唆される⁴⁷。

このように、OLP における上皮基底層への細胞障害反応では、TNF α などアポトーシス関連サイトカインの放出、基底細胞のアポトーシスに加えてケモカインの分泌を伴い、慢性炎症性細胞浸潤を引き起こして CD4⁺Th 細胞および CD8⁺CTL の両方が活性化される。上皮内や基底細胞に隣接する T 細胞の大部分は後者であり、さまざまなケモカインを産生してさらにリンパ球や他の免疫細胞を誘導すると考えられる。また、基底膜付近には CD4⁺Th 細胞が認められ、CD8⁺CTL の活性化に関与している^{10,49}。

自己免疫性の甲状腺炎や糖尿病と OLP が併存することが知られ^{10,50}、自己抗体の存在とその貢献については近年の研究の成果が積み上がっており⁵¹、別章にて論じたい。

上皮破壊の免疫病理学的側面

OLP の病因として、ウイルスなどの外的要因、ストレスなどの内的要因が考えられている。これらの要因は口腔粘膜の上皮基底細胞を変化させ、CD8⁺CTL によるアポトーシスを受けやすくする。また、肥満細胞などが産生した炎症性メディエーターにより活性化された LC や樹状細胞は抗原提示機能を亢進して組織損傷や免疫反応を開始する^{2,52}。これらの活性化された細胞は成熟し、サイトカインやケモカインを産生して CD8⁺CTL などによる免疫応答を誘導する⁵³。肥満細胞は刺激に応じて多種多様な炎症性メディエーターを産生することが知られており、IgE に対する高親和性受容体 Fc ϵ RI を発現し、IgE が結合した状態で組織中に存在する。IgE が標的とする抗原は IgE を介して Fc ϵ RI を架橋して肥満細胞を活性化し、脱顆粒応答を引き起こす。この反応には T 細胞が産生する IL-3 を必要とすることが報告されている⁵⁴。また、肥満細胞は Treg の活性化や免疫寛容^{55,56}、CTL に関連した抗原の交差提示 (cross presentation) への関与が報告されており⁵⁷、T 細胞との相互作用や免疫応答の制御に関わることが示唆されている。

OLP での基底膜の崩壊領域において、上皮内 CD8⁺CTL の集簇と肥満細胞密度の増加が知られている。基底膜破壊領域では CD8⁺CTL の通過を容易にし、上皮内に移動する可能性が示唆される³⁰。粘膜の肥満細胞はニューロフィラメントや血管と関連性が深く⁵⁸、慢性的な刺激によって放出された神経ペプチドは肥満細胞の脱顆粒を誘導する^{59,60}。この肥満細胞による脱顆粒は OLP では増加しており⁶¹、TNF α やトリプターゼなどの炎症促進因子を放出して内皮細胞を活性化し、白血球を毛細血管の内腔面へと誘導する^{62,63}。肥満細胞は上皮下結合組織の表層で特に多くみられ、肥満細胞と神経の相互作用についても表層から深層にかけて段階的に減少することが報告されている³⁷。これは皮膚や胃での研究結果と類似しているが、口腔粘膜での所見はこれらの中間的であると考えられる^{63,64}。上皮直下の肥満細胞の密度は基底膜が破壊された領域で著明に高く、肥満細胞に由来する炎症性メディエーター、特にプロテアーゼの放出により基底膜の破壊が起因される⁴⁹。

プロテアーゼは線維芽細胞や炎症性細胞からも分泌されるが、間質性コラゲナーゼ (MMP-1) やゼラチナーゼ (MMP-2)、ストロメライシン 1 (MMP-3) などの MMPs は ECM の分解や上皮細胞のアポトーシスに大きく関わっている^{65,66}。ECM は細胞を支持し、細胞増殖や分化、代謝、移動、細胞死などを調節しており、炎症性疾患で生じ

る構造変化には ECM の分解が関与している³⁵⁾。このため、ECM の分解に関わる MMPs は OLP における基底膜の破壊に関与すると考えられる。また、MMP-3 は主に線維芽細胞から分泌されるが、線維芽細胞は肥満細胞や T 細胞から分泌される TNF α によって活性化される^{58, 63, 65)}。以上のように、上皮下に浸潤した T リンパ球や肥満細胞が線維芽細胞、血管平滑筋、あるいはマクロファージなどからの MMPs 産生を刺激して基底膜の破壊をもたらす。

OLP の主な浸潤細胞は CD8⁺CTL であり、基底膜が保持されている上皮よりも、基底膜の断裂部位の上皮内で CD8⁺CTL が増加するという。CD4⁺Th 細胞数の増加はないことから⁴⁹⁾、CD8⁺CTL は基底膜の崩壊部を通過して上皮内に移動していると考えられる。また、T 細胞が MMP-9 を分泌して基底膜タンパクを分解し、CD8⁺CTL の上皮内侵入を促進する可能性が示されている⁶⁴⁾。肥満細胞が分泌するプロテアーゼであるキマーゼは MMP-9 の活性化因子として知られており⁶⁷⁾、OLP における基底膜の破壊は、肥満細胞が産生したプロテアーゼにより T 細胞の分泌した MMP-9 が活性化されることが関与していると考えられる。さらに、上皮内に侵入した CD8⁺CTL は OLP の上皮基底細胞のアポトーシスを誘導する可能性がある⁶⁸⁾。基底細胞は IV 型コラーゲンとラミニン V を基底膜領域に分泌することで上皮基底膜の構造を保っている⁶⁹⁾。したがって、基底細胞を欠く上皮・結合組織界面部では基底膜構造を維持できないと考えられる。CD8⁺CTL は上皮細胞表面の抗原を認識してパーフォリンとグランザイム B で基底・傍基底細胞を傷害し、アポトーシスを誘発する⁷⁰⁾。非びらん型 OLP よりもびらん型 OLP で基底膜に近傍の固有層に分布する CD8⁺CTL が増加し、活性化して IFN γ 、TNF α 、IL-17 などのサイトカインを分泌していることが報告されている⁷¹⁾。特にグランザイム B は皮膚扁平苔癬よりも OLP で多く検出され、基底細胞のアポトーシスの誘発とともにフィブロネクチンやアグリカンなどの ECM を分解することで、炎症の誘導にも関与している^{68, 69)}。また CD4⁺細胞の中でも制御性 T 細胞 (Treg) から分泌されるグランザイム B は CD8⁺CTL や CD4⁺Th 細胞の活性化抑制・細胞死を引き起こす⁷²⁾。さらに、CD4⁺細胞が減少した状態では CD8⁺CTL の数が増加して上皮細胞のアポトーシスを伴う炎症反応が増強されることが報告されており⁷³⁾、OLP の病態進行への Treg の関与が示唆される。OLP 患者の末梢血や病変部で Treg 細胞が増加しているが、IL-10 に著変がなかったことから、Treg 細胞が機能していないとの研究もある⁷⁴⁾。

免疫チェックポイント分子である programmed cell death 1 (PD-1)、programmed cell death-1 ligand 1 (PD-L1)/PD-L2 経路に関する研究も散見される。PD-L1 が OLP 患者の末梢血で増加していたという報告はあるが⁷⁵⁾、病変部

の炎症性細胞や角化細胞による PD-L1 は 2/3 程度で陰性で、多くの症例で PD-L2 を発現していたという。OLP における細胞傷害性免疫応答の調節には主に PD-L2 が関与し、免疫寛容が誘導されている可能性が考えられる⁷⁶⁾。なお、OLP における PD-L1 の制御には Toll-like receptor 4 (TLR4) が関与しているという報告がある⁷⁷⁾。

自然免疫や獲得免疫の双方に関与する $\gamma\delta$ T 細胞や自然免疫や獲得免疫の橋渡しを担うとされる粘膜関連不変 (Mucosal associated invariant T ; MAIT) 細胞の関連も近年注目されている^{78, 79)}。OLP 患者では循環 $\gamma\delta$ T 細胞が減少しているという^{78, 80)}。一方で、局所の $\gamma\delta$ T 細胞は増加し、この現象には自然免疫応答経路の 1 つである STING-TBK1 経路が関連しているらしい⁸⁰⁾。MAIT 細胞は末梢血に 1-10% 程度の割合で存在する特異的な T 細胞である⁷⁹⁾。 $\gamma\delta$ T 細胞と同様に OLP 患者では循環 MAIT 細胞数が減少しているという⁷⁸⁾。同時に MAIT 細胞の割合は OLP の慢性炎症巣部で減少していると報告されている⁵⁹⁾。興味深いことに、局所の MAIT 細胞の割合が減少してもグランザイム B 陽性の MAIT 細胞は増加していることが示されており、局所の細胞傷害が MAIT 細胞や $\gamma\delta$ T 細胞の減少と関連しているらしい⁷⁸⁾。

T 細胞の供給は OLP の病態形成に必須で、主に活性化した内皮細胞に発現する接着分子によって媒介される¹¹⁾。リンパ球の動員には、高内皮細静脈 (high endothelial venule ; HEV) の関与が示唆されている。HEV は、局所的な免疫応答に重要な役割を果たすリンパ器官に存在する小型の血管であり、HEV の形成は種々のアレルギー疾患で形成されることが知られ、慢性炎症の増悪や維持に寄与すると考えられている⁸¹⁾。OLP においても局所的な免疫応答を介して高密度に形成されることが報告されている。また HEV は皮膚扁平苔癬よりも OLP で高率に形成されることから、OLP の病態形成により深く関与すると考えられる⁸²⁾。

帯状浸潤層を構成する免疫担当細胞間の相互作用

OLP の病変上皮直下に帯状に浸潤する炎症細胞は、主に T 細胞で構成されている。T 細胞は、CD8⁺CTL と CD4⁺Th 細胞の大きく 2 つに分類されるが、OLP では帯状浸潤層を構成する T 細胞の多くは CD4⁺Th 細胞であり、CD8⁺CTL は上皮に隣接する部位に分布する^{83, 84)}。

CD8⁺CTL は、角化細胞が発現する MHC class I 分子に提示された抗原を認識することで細胞傷害性顆粒 (パーフォリン、グランザイム B、グラニュリシン) を放出し、角化細胞のアポトーシスを引き起こすことで OLP の初期段階 (発症) に関与している¹¹⁾。

CD4⁺Th 細胞は、LC などの抗原提示細胞 (antigen-presenting cell ; APC) または角化細胞によって提示された MHC class II 分子内の抗原を認識して活性化すると、炎

症性サイトカインを放出する。病態が進行したびらん型 OLP では、CD4/CD8 比が高くなることから、病態進展には CD4⁺Th 細胞が病態に関与することが示唆されている⁸⁵⁾。また、CD4⁺Th 細胞は CD8⁺CTL にシグナルを伝えることで抗原を発現している細胞（ここでは角化細胞）を標的とし排除させる⁸⁶⁾。Sugermanら⁸⁷⁾ は OLP における CD4⁺Th 細胞と CD8⁺CTL の相互作用には仮説上の細胞障害活性要求 (request cytotoxic activity ; RCA) 分子が重要であるとしている。これは RCA 受容体を発現する CD4⁺Th 細胞を介して、RCA 分子を発現する CD8⁺CTL による細胞障害性活性が開始されると考えられている。

CD4⁺Th 細胞は産生・放出するサイトカインの違いから機能的に異なるいくつかのサブセットに分類されており (Fig. 1), OLP では Th1, Th2, および Th17 細胞の3つのサブセットが病態に関与するとの報告がある^{88,89)}。Th1 細胞は IL-12 によって誘導され IL-2, IFN γ , TNF α を産生し、主に細胞性免疫を担っている。一方、Th2 細胞は IL-4 によって誘導され、IL-4, 5, 6, 10 を産生し、体液性免疫を担っている。これらのサイトカインは、他のサブセットの細胞群の増殖や機能を抑制することでお互いを調節し合い、免疫系のバランスや恒常性を保っている。さらに、種々の免疫反応に関わる疾患において、Th1/Th2 バランスが発症、進展、予後に重大な影響を及ぼすと考えられている。また、Th17 細胞は、IL-1 β , IL-6, および IL-23 によ

って誘導され、特異的な転写因子 ROR γ t を発現して IL-17 を産生し、種々の自己免疫疾患に関連があるとされている⁹⁰⁾。

OLP においては、病変局所の Th1 および Th17 細胞の割合と血清中の IL-17 発現が有意に高いことが示され、Th17 細胞とそのサイトカインである IL-17 が OLP の発症に関与する可能性があることが示唆されている⁹¹⁾。Th1 細胞は IFN γ および TNF α を産生し、CD8⁺CTL の活性化や MHC class I および II, 各種接着分子、ケモカインの発現を増加させ、OLP の慢性化・病態維持に寄与する⁹²⁾。

Th17 細胞は DC から産生された IL-23 の刺激を受け、IFN 発現を誘導し、病原性の高い IFN⁺IL-23⁺T 細胞を形成し、Th1 と同様に OLP の発症に関与する⁹³⁾。

一方、Th2 細胞は IL-4, 5, 10, 13 を産生し、B 細胞の抗体産生 (主に IgE 抗体) や好酸球の活性化を促進して液性免疫に関与する。Th1 細胞と Th2 細胞は、その環境に応じて、それぞれが産生するサイトカインによってお互いの機能を制御して平衡関係を保っている (Th1/Th2 バランス)。しかし OLP は病態進展とともに Th1/Th2 バランスが偏向し、初期は Th1 優位、進行期は Th2 優位となる^{94,95)}。Th1/Th2 バランスを Th2 にシフトさせる機序は未解明な部分が多いが、病変上皮から産生される胸腺間質性リンパ球新生因子 (Thymic stromal lymphoprotein ; TSLP) が成熟樹状細胞 (matured DC ; mDC) に作用して Th2 ケモカインの産生を促進することにより、Th2 細

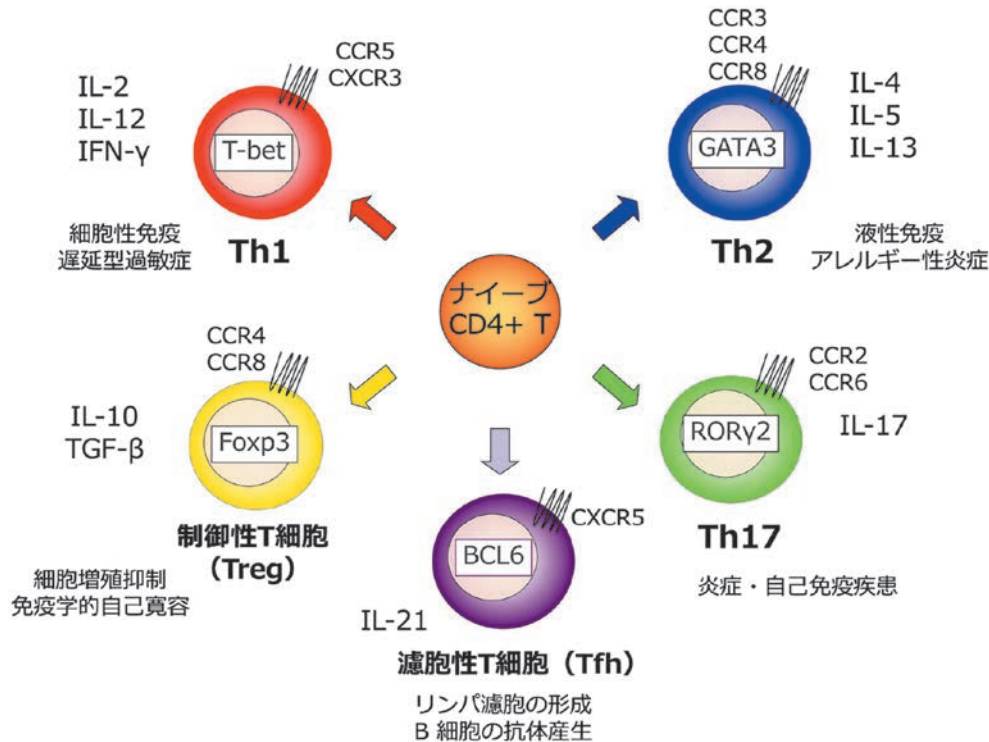


Fig. 1 Th細胞サブセットの機能とサイトカイン・ケモカイン

胞を病変局所に遊走させること示唆する知見⁹⁸⁾があることは注目すべきである。

その他、肥満細胞、NK細胞、マクロファージなどの免疫細胞も、T細胞と密接に相互作用し、複雑な炎症経路を形成しており、特に肥満細胞はTh2サイトカイン(IL-4, 5, 13)により脱顆粒を引き起こし、OLPの上皮基底膜を破壊する⁹⁶⁾。OLPの病変部位における肥満細胞の約60%が脱顆粒化しており、正常な頬粘膜の20%と比較して有意に高い頻度で認められ、その局在は血管や神経に近い基底膜下層で顕著である⁹⁷⁾。

病態維持の分子機序

—特にサイトカイン・ケモカイン—

前述の通り、OLPの病態維持にはTh1細胞やTh17細胞が重要な役割を果たしており、Th1細胞が産生するTNF α やIFN γ は免疫細胞の活性化だけではなく、口腔上皮細胞からのCCL5(RANTES)の産生を促進させる。CCL5は、T細胞の強力なケモカイン誘引因子であり、その他にも単球、NK細胞、好酸球、好塩基球、肥満細胞の遊走において重要な役割を果たす。これらの細胞表面にはCCL5受容体(CCR1, 3, 4, 5, 9, 10)を発現しており、肥満細胞はCCL5受容体を介して脱顆粒も活性化する¹⁰⁾。Shanら⁹⁸⁾はCCL5受容体の中でもT細胞に発現するCCR5に注目し、OLPの病態維持におけるCCL5-CCR5軸の重要性を強調している。CCL5-CCR5軸は強力な遊走能を有するだけでなく、CCL5がT細胞のアポトーシスを抑制してT細胞の寿命を延ばし、同時にCCL5とCCR5の発現をオートクラインに誘導することで、正のフィードバックループを形成し、OLPの慢性化・病態維持を確立するとしている。また、CCL5以外のT細胞遊走因子であるCXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL20およびそれらの受容体もOLPの病態に関与することが報告されている。

また、CCL5以外にも基底細胞から様々なサイトカイン・ケモカインが産生されており、IFN γ 、TNF α 、IL-6、CXCL2、CXCL10などが知られている。CXCL10やCXCL12は、OLPにおける重要な遊走因子であり、T細胞やDCを病変部位に誘導することにより、上皮内の免疫反応の起点になると考えられる^{98,99)}。IFN γ 、TNF α 、IL-6は、T細胞やNK細胞を活性化するが、それらのサイトカインを産生している細胞は異なっており、TNF α は基底細胞が、IFN γ とIL-6は傍基底細胞が産生している^{100,101)}。

また、病変部の口腔上皮細胞から産生されたカテプシンKは、上皮直下の帯状浸潤層に存在する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid DC:pDC)におけるTLR9シグナルを介したTh17細胞分化促進因子(IL-6, IL-23, TGF- β)産生を増強し、Th17細胞への分化を促進することが示唆されている¹⁰²⁾。

診断・治療に向けて期待される分子マーカー

OLPの診断に応用できるバイオマーカーの検索については、これまでにOLP患者の血清や唾液を用いた研究がいくつもあり、血清・唾液中のIL-5, IL-6, IL17, IL-18, IL-22, IL-23, CCL5, TNF- α , IgAなどの発現が上昇すると報告はあるが^{80,91,93,103-108)}、実臨床に採用されているバイオマーカーはいまだ存在しない。バイオマーカーの実用化を目指すためには、病態生理学的研究を基盤としたオミックス解析および独立したコホートでの検証が必要である。

OLP治療の主流は副腎皮質ステロイド薬の局所使用であり、口腔内に軟膏や噴霧または洗口液として塗布することが多い。局所投与で難治性の場合、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬(メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリン)の内服を考慮するが、易感染性などの副作用に注意が必要であり、新規治療薬の開発が望まれている。そのため、OLPにおける発症機序・免疫制御異常を理解することで、新しい治療薬の標的となりうる分子をより明確にさせることが可能である。

TNF α は、OLP局所に浸潤するCD8⁺CTLの活性化や口腔上皮細胞のケモカイン産生を促進させることから、有力な標的候補分子である。TNF α 阻害剤(エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ)は、TNF α が細胞表面受容体TNFR1に結合するのを阻害することで機能し、すでに乾癬や関節リウマチの治療薬としてFDAに承認されている。よってOLPの有望な治療薬となると考えられるが、乾癬やその他の炎症性疾患に対してインフリキシマブを投与された患者において、副作用の1つとして口腔扁平苔癬様病変が確認されている¹⁰⁹⁾。その要因としては、TNF α の阻害によってIFN α などの前駆サイトカインの産生が促進され、T細胞および骨髄系樹状細胞が活性化し、炎症反応を誘導することが報告されている¹¹⁰⁾。つまり、TNF α の阻害は免疫バランスを破綻させ、免疫システムをIFN α 産生へと促すことにより、潜在的なT細胞およびDCの病的活性化を引き起こす可能性がある。

IFN γ は、STAT1とSTAT3を活性化することでJAK-STATシグナル経路の活性化因子として機能し、炎症メディエーター遺伝子の転写に影響を与え、多くの炎症性疾患の病因に関与している。OLPでもIFN γ は口腔上皮細胞からのCCL5産生を促進してT細胞を遊走させる。Damskyら¹¹⁰⁾は、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤(トファシチニブ)の適応外使用により、扁平苔癬(LP)患者の皮膚病変は消失したことから、LPの病態形成におけるIFN γ の重要性を示した。

その他のサイトカイン阻害薬としては、LP患者におけるIL-23, IL-12/23, IL-17阻害薬の適応外使用の報告があり、Th1細胞およびT17細胞の皮膚浸潤が減少し、臨床

像が著しく改善したことから、LPにおけるIL-23/Th-17軸も重要な役割を果たしていると考えられる¹¹⁾。

近年、副腎皮質ステロイド薬に代わる治療薬として、OLPの病因に関与する分子を標的とする生物学的製剤の可能性を示されているが、OLPの免疫機構は非常に複雑であるため、特定のサイトカインやその受容体、シグナル経路をブロックするだけでは十分な効果が期待できないかもしれない。また、1つのサイトカインやシグナル経路が複数の役割を持つこともあり、病態の進行を妨げるのではなく、むしろ促進するような反作用がある可能性も考えられる。今後、OLPの発症・病態進展のメカニズムがより詳細に解明され、新しい創薬基盤技術の開発が進めば、病態形成・維持の抑制を目的とした新薬の確立に繋がることが期待される。

結 語

—これからのOLP研究—

本稿ではOLPに関する最新の研究成果を取り上げてきた。近年の基礎的研究の進歩は目覚ましいが、本疾患の病態解明にまでには至っていない。そのため、高精度の診断に資するバイオマーカーの同定や治療薬の研究・開発にも、未だに多くの課題が残されている。

われわれは今回紹介した知見をさらに仔細に分析して再検討し、新たな計画を立案・実行してOLPの研究における諸問題を解決していきたいと考える。

文脈や紙幅などの関係で今回掲載できなかった研究の中にも興味深いものも多く、別な機会に紹介し、異なった角度からも論じていきたい。

本論文に関して開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- 伊東大典, 南雲正男: 口腔扁平苔癬—基礎的研究の進歩. 日口粘膜炎誌 1(1): 1-16, 1995.
- Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, et al: Pathogenesis of oral lichen planus—a review. J Oral Pathol Med 39: 729-734, 2010.
- Kurago ZB: Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 122: 72-80, 2016.
- Elenbaas A, Enciso R and Al-Eryani K: Oral Lichen Planus: A review of clinical features, etiologies, and treatments. Dentistry Review 2: 100007, 2002.
- Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, et al: Heat shock protein expression in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 24(1): 1-8, 1995.
- van der Waal I: Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 14(7): E310-E314, 2009.
- Ito D, Sugawara Y, Jinbu Y, et al: A retrospective multi-institutional study on the clinical categorization and diagnosis of oral lichen planus. J Oral Surg Med Pathol 29: 452-457, 2017.
- Carrozzi M, Elia A, Mereu V, et al: HLA-C/KIR genotypes in oral lichen planus patients infected or non-infected with hepatitis C virus. Oral Dis 17(3): 309-313, 2011.
- Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, et al: Superantigens in dermatology. J Am Acad Dermatol 64(3): 455-472, 2011.
- Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, et al: The pathogenesis of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med 13: 350-365, 2002.
- El-Howati A, Thornhill MH, Colley HE, et al: Immune mechanisms in oral lichen planus. Oral Dis 29(4): 1400-1415, 2023.
- Rich AM and Reade PC: A quantitative assessment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. Br J Dermatol 120: 223-228, 1989.
- Fathing PM and Cruchley AT: Expression of MHC class II antigens (HLA DR, DP and DQ) by keratinocytes in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 18: 305-309, 1989.
- Wingren AG, Parra E, Varga M, et al: T cell activation pathways: B7, LFA-3, and ICAM-1 shape unique T cell profiles. Crit Rev Immunol 37: 463-481, 2017.
- Mackey MF, Barth RJ Jr and Noelle RJ: The role of CD40/CD154 interactions in the priming, differentiation, and effector function of helper and cytotoxic T cells. J Leuk Biol 63: 418-428, 1998.
- Constant SL and Bottomly K: Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. Ann Rev Immunol 15: 297-322, 1997.
- Jungell P, Konttinen YT, Nortamo P, et al: Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. Scand J Dent Res 97: 361-367, 1989.
- Marshall A, Celentano A, Cirillo N, et al: Immune receptors CD40 and CD86 in oral keratinocytes and implications for oral lichen planus. J Oral Sci 59: 373-382, 2017.
- Meager A: Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. Cytokine Growth Factor Rev 10: 27-39, 1999.
- Shan J, Li S, Wang C, et al: Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. Exp Dermatol 28: 816-821, 2019.
- Shklar G: Lichen planus as an oral ulcerative disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 33(3): 376-388, 1972.
- Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, et al: Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 122(3): 332-354, 2016.
- Sanches ACB, Pires ALPV, Medrado ARAP, et al: Oral Lichen Planus: Associations Between Histomorphometric Characteristics and White and Red Lesions. Head Neck Pathol 16(4): 969-979, 2022.
- 山本一彦, 米田和典, 山本哲也, 他: 口腔扁平苔癬罹患粘膜上皮の増殖能と分化. 日本口腔外科学会雑誌 41(11): 976-983, 1995.
- Shimada K, Ochiai T and Hasegawa H: Ectopic transglutaminase 1 and 3 expression accelerating keratinization in oral lichen planus. J Int Med Res 46(11): 4722-4730, 2018.

- 26) Ishibashi Y, Tsuru N and Kukita A: The “colloid body” –its nature and pathogenesis. *J Dermatol* 5(5) : 199–208, 1978.
- 27) Abe T, Kitagawa N, Yoshimoto S, et al: Keratin 17-positive Civatte bodies in oral lichen planus-distribution variety, diagnostic significance and histopathogenesis. *Sci Rep* 10(1) : 14586, 2020.
- 28) Bramanti TE, Dekker NP, Lozada-Nur F, et al: Heat shock (stress) proteins and gamma delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 80(6) : 698–704, 1995.
- 29) Tavarua M, Gabriele T, Kola I, et al: A hitchhiker’s guide to the human Hsp70 family. *Cell Stress Chaperones* 1(1) : 23–28, 1996.
- 30) Lanneau D, Brunet M, Frisan ES, et al: Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *J Cell Mol Med* 12(3) : 743–761, 2008.
- 31) Tyagi N, Shetty DC and Urs AB: Altered expression of HSP70 in oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol* 16(2) : 189–194, 2012.
- 32) Seoane J, Ramirez JR, Romero MA, et al: Expression of heat shock protein (HSP70) in oral lichen planus and non-dysplastic oral leucoplakia. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 29(2) : 191–196, 2004.
- 33) Mohtasham N, Shahabinejad M, Kafroudi S, et al: Evaluation of the Altered Tissue Expression of HSP60 and HSP70 Genes in Oral and Cutaneous Lichen Planus Compared to Normal Healthy Tissues. *Indian J Dermatol* 66(6) : 591–597, 2021.
- 34) Tyldesley WR and Appleton J: Observations on the ultrastructure of the epithelium in oral lichen planus. *J Oral Pathol* 2(1) : 46–57, 1973.
- 35) Nagase H, Woessner JF: Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274(31) : 21491–21494, 1999.
- 36) Zhou XJ, Sugerma PB, Savage NW, et al: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 28(2) : 72–82, 2001.
- 37) Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, et al: Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis* 3(2) : 71–76, 1997.
- 38) Neppelberg E, Loro LL, Oijordsbakken G, et al: Altered CD40 and E-cadherin expression–putative role in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 36(3) : 153–160, 2007.
- 39) Hämäläinen L, Soini Y, Pasonen-Seppänen S, et al: Alterations in the expression of EMT-related proteins claudin-1, claudin-4 and claudin-7, E-cadherin, TWIST1 and ZEB1 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 48(8) : 735–744, 2019.
- 40) Ismail SB, Kumar SKS and Zain RB: Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 49(2) : 89–106, 2007.
- 41) Taniguchi Y, Nagao T, Maeda H, et al: Epithelial cell proliferation in oral lichen planus. *Cell Prolif* 35 Suppl 1 (Suppl 1) : 103–109, 2002.
- 42) Hu J, Ling Z, Li W, et al: Glutamine promotes the proliferation of epithelial cells via mTOR/S6 pathway in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 52(2) : 150–160, 2023.
- 43) Bloor BK, Seddon SV and Morgan PR: Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1 and K10) in oral non-dysplastic keratoses and lichen planus. *J Oral Pathol Med* 29(8) : 376–384, 2000.
- 44) Jacques CMC, Pereira ALC, Maia V, et al: Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. *J Oral Sci* 51(3) : 355–365, 2009.
- 45) Shimada K, Ochiai T, Shen FC, et al: Phenotypic alteration of basal cells in oral lichen planus; switching keratin 19 and desmoglein 1 expression. *J Oral Sci* 60(4) : 507–513, 2018.
- 46) Liu Y, Liu G, Liu Q, et al: The cellular character of liquefaction degeneration in oral lichen planus and the role of interferon gamma. *J Oral Pathol Med* 46(10) : 1015–1022, 2017.
- 47) Tao X, Huang Y, Li R, et al: Assessment of local angiogenesis and vascular endothelial growth factor in the patients with atrophic-erosive and reticular oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103(5) : 661–669, 2007.
- 48) Mittal N, Shankari GM and Palaskar S: Role of angiogenesis in the pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol* 16(1) : 45–48, 2012.
- 49) Zhou XJ, Sugerma PB, Savage NW, et al: Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 31(1) : 23–27, 2002.
- 50) Zhang T, Hou F, Liu D, et al: Association of Hashimoto’s thyroiditis and anti-thyroid antibodies with oral lichen planus: A cross-sectional study. *Front Immunol* 13 : 967988, 2022.
- 51) De Porrás-Carrique T, Ramos-García P, Aguilar-Diosdado M, et al: Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 29(4) : 1382–1394, 2023.
- 52) Didona D and Hertl M: Detection of anti-desmoglein antibodies in oral lichen planus: What do we know so far. *Front Immunol* 13 : 1001970, 2022.
- 53) Dudeck J, Ghose SM, Lehmann CHK, et al: Mast-Cell-Derived TNF Amplifies CD8 (+) Dendritic Cell Functionality and CD8 (+) T Cell Priming. *Cell Rep* 13(2) : 399–411, 2015.
- 54) Takano H, Furuta K, Yamashita K, et al: Restriction of mast cell proliferation through hyaluronan synthesis by co-cultured fibroblasts. *Biol Pharm Bull* 35(3) : 408–412, 2012.
- 55) Lu LF, Lind EF, Gondek DC, et al: Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 442(7106) : 997–1002, 2006.
- 56) Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al: Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood* 114(13) : 2639–2648, 2009.
- 57) Stelekati E, Bahri R, D’Orlando O, et al: Mast cell-mediated antigen presentation regulates CD8+ T cell effector functions. *Immunity* 31(4) : 665–676, 2009.
- 58) Walsh LJ: Mast cells and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 14(3) : 188–198, 2003.
- 59) Kowalski ML, Sliwiska-Kowalska M and Kaliner MA: Neurogenic inflammation, vascular permeability, and mast cells. II. Additional evidence indicating that mast cells are not involved in neurogenic inflammation. *J Immunol* 145(4) : 1214–1221, 1990.
- 60) Lindsey KQ, Caughman SW, Olerud JE, et al: Neural regulation of endothelial cell-mediated inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 5(1) : 74–78, 2000.

- 61) Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, et al: Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis* 3(2) : 71-76, 1997.
- 62) Klein LM, Lavker RM, Matis WL, et al: Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 86(22) : 8972-8976, 1989.
- 63) Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, et al: Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(10) : 4220-4224, 1991.
- 64) Stead RH, Dixon MF, Bramwell NH, et al: Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology* 97(3) : 575-585, 1989.
- 65) McDonnell SE, Kerr LD and Matrisian LM: Epidermal growth factor stimulation of stromelysin mRNA in rat fibroblasts requires induction of proto-oncogenes c-fos and c-jun and activation of protein kinase C. *Mol Cell Biol* 10(8) : 4284-4293, 1990.
- 66) Akiba H, Kehren J, Ducluzeau MT, et al: Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8+ T cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte apoptosis. *J Immunol* 168(6) : 3079-3087, 2002.
- 67) Tchougounova E, Lundequist A, Fajardo I, et al: A key role for mast cell chymase in the activation of pro-matrix metalloproteinase-9 and pro-matrix metalloproteinase-2. *J Biol Chem* 280(10) : 9291-9296, 2005.
- 68) Shao S, Tsoi LC, Sarkar MK, et al: IFN- γ enhances cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes via JAK2/STAT1 in lichen planus. *Sci Transl Med* 11(511) : eaav7561, 2019.
- 69) Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, et al: Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* 197(4) : 255-267, 1993.
- 70) Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, et al: Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol* 163(1) : 261-268, 2003.
- 71) Qing M, Yang D, Shang Q, et al: CD8+ tissue-resident memory T cells induce oral lichen planus erosion via cytokine network. *eLife* 12 : e83981, 2023.
- 72) Afonina IS, Cullen SP and Martin SJ: Cytotoxic and non-cytotoxic roles of the CTL/NK protease granzyme B. *Immunol Rev* 235(1) : 105-116, 2010.
- 73) Cullen SP, Brunet M and Martin SJ: Granzymes in cancer and immunity. *Cell Death Differ* 17(4) : 616-623, 2010.
- 74) Zhou L, Cao T, Wang Y, et al: Frequently Increased but Functionally Impaired CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Oral Lichen Planus. *Inflammation* 39(3) : 1205-1215, 2016.
- 75) Zhou G, Zhang J, Wei RX, et al: Increased B7-H1 expression on peripheral blood T cells in oral lichen planus correlated with disease severity. *J Clin Immunol* 32(4) : 794-801, 2012.
- 76) Costa NL, Gonçalves JAM, de Lima SLG, et al: Evaluation of PD-L1, PD-L2, PD-1 and cytotoxic immune response in oral lichen planus. *Oral Dis* 26(6) : 1246-1254, 2020.
- 77) Zhang J, Tan YQ, Wei MH, et al: TLR4-induced B7-H1 on keratinocytes negatively regulates CD4+ T cells and CD8+ T cells responses in oral lichen planus. *Exp Dermatol* 26(5) : 409-415, 2017.
- 78) Yang JY, Wang F and Zhou G: Characterization and function of circulating mucosal-associated invariant T cells and gd T cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 51(1) : 74-85, 2022.
- 79) DeAngelis LM, Cirillo N, Perez-Gonzalez A, et al: Characterization of Mucosal-Associated Invariant T Cells in Oral Lichen Planus. *Int J Mol Sci* 24(2) : 1490, 2023.
- 80) Huang S, Tan YQ and Zhou G: Aberrant Activation of the STING-TBK1 Pathway in $\gamma\delta$ T Cells Regulates Immune Responses in oral lichen planus. *Biomedicines* 11 : 955, 2023.
- 81) Blanchard L and Girard JP: High endothelial venules (HEVs) in immunity, inflammation and cancer. *Angiogenesis* 24(4) : 719-753, 2021.
- 82) Yoshida H, Imamura Y, Yoshimura H, et al: Induction of High Endothelial Venule-like Vessels in Oral and Cutaneous Lichen Planus: A Comparative Study. *J Histochem Cytochem* 68 : 343-350, 2020.
- 83) Jungell P, Konttinen YT, Nortamo P, et al: Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 97 : 361-367, 1989.
- 84) Matthews JB, Scully CM and Potts AJ: Oral lichen planus: an immunoperoxidase study using monoclonal antibodies to lymphocyte subsets. *Br J Dermatol* 111 : 587-595, 1984.
- 85) Maehara T, Moriyama M, Kawano S, et al: Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between Good syndrome and oral lichen planus: two case reports and literature review. *Medicine* 94 : e704, 2015.
- 86) DeAngelis LM, Cirillo N and McCullough MJ: The immunopathogenesis of oral lichen planus-Is there a role for mucosal associated invariant T cells?. *J Oral Pathol Med* 48 : 552-559, 2019.
- 87) Sugerma PB, Satterwhite K and Bigby M: Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 142 : 449-456, 2000.
- 88) Wang H, Zhang D, Han Q, et al: Role of distinct CD4(+) T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 45 : 385-393, 2016.
- 89) Piccinni MP, Lombardelli F, Logiodice, et al: Potential pathogenetic role of Th17, Th0, and Th2 cells in erosive and reticular oral lichen planus. *Oral Dis* 20 : 212-218, 2014.
- 90) Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al: Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 8 : 942-949, 2007.
- 91) Enomoto A, Eiichi S, Takashi Y, et al: Intraepithelial CD8+ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus. *Hum Pathol* 74 : 43-53, 2018.
- 92) Albanesi C, Cavani A and Girolomoni G: Interferon-gamma-stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide-loaded MHC class II molecules. *J Invest Dermatol* 110 : 138-142, 1998.
- 93) Mardani M, Mofidi H, Dastgheib L, et al: Elevated Serum Interleukin-23 Levels in Patients with Oral and Cutaneous Lichen Planus. *Mediators Inflamm* 2021 : 5578568, 2021.

- 94) Yamauchi M, Moriyama M, Hayashida JN, et al: Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. *PLoS One* 12 : e0173017, 2017.
- 95) Hayashida JN, Nakamura S, Toyoshima T, et al: Possible involvement of cytokines, chemokines and chemokine receptors in the initiation and progression of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 48 : 115-123, 2013.
- 96) Fang KC, Raymond WW, Blount JL, et al: Dog mast cell alpha-chymase activates progelatinase B by cleaving the Phe88-Gln89 and Phe91-Glu92 bonds of the catalytic domain. *J Biol Chem* 272 : 25628-25635, 1997.
- 97) Juneja M, Mahajan S, Rao NN, et al: Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Oral Sci* 48 : 185-193, 2006.
- 98) Shan J, Li S, Wang C, et al: Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. *Exp Dermatol* 28 : 816-821, 2019.
- 99) Rivera C, Crisóstomo MF, Peña C, et al: Oral lichen planus interactome reveals CXCR4 and CXCL12 as candidate therapeutic targets. *Sci Rep* 10 : 5454, 2020.
- 100) Khan A, Farah CS, Savage NW, et al: Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 32 : 77-83, 2003.
- 101) Fayyazi A, Schweyer S, Soruri A, et al: T lymphocytes and altered keratinocytes express interferon-gamma and interleukin 6 in lichen planus. *Arch Dermatol Res* 291 : 485-490, 1999.
- 102) Miyahara Y, Chen H, Moriyama M, et al: Toll-like receptor 9-positive plasmacytoid dendritic cells promote Th17 immune responses in oral lichen planus stimulated by epithelium-derived cathepsin K. *Sci Rep* 13(1) : 19320, 2023.
- 103) Yamamoto T and Osaki T: Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 104 : 784-788, 1995.
- 104) Negi D, Urs AB, Kumar P, et al: Assessment of Interleukin-18 gene polymorphism and serum levels in oral lichen planus in an Indian population. *J Oral Pathol Med* 48 : 244-250, 2019.
- 105) Thongprasom K, Prapinjumrune C and Carrozzo M: Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 42 : 721-727, 2013.
- 106) Mao F, Dong Y, Wang Z, et al: Direct immunofluorescence and immune function in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci* 17 : 795-801, 2022.
- 107) Miyahara Y, Chen H, Moriyama M, et al: Toll-like receptor 9-positive plasmacytoid dendritic cells promote Th17 immune responses in oral lichen planus stimulated by epithelium-derived cathepsin K. *Sci Rep* 13(1) : 19320, 2023.
- 108) Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, et al: Lichen planus-like eruptions : an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 61 : 104-111, 2009.
- 109) Ritchlin C and Tausk F: A medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving anti-tumour necrosis factor agents. *Ann Rheum Dis* 65 : 1541-1544, 2006.
- 110) Damsky W, Wang A, Olamiju B, et al: Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol* 145 : 1708-1710. e1702, 2020.
- 111) Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, et al: Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front Immunol* 10 : 1808, 2019.

別冊請求先 : 杉田好彦 〒464-8650 愛知県名古屋千種区楠元
町1-100
愛知学院大学歯学部口腔病理学・歯科法医学講座

The Cutting Edge and Prospects for Research of Oral Lichen Planus

Yoshihiko SUGITA^{1, 2)}, Masafumi MORIYAMA¹⁾, Fumihiko TSUSHIMA¹⁾,
Hiromasa HASEGAWA^{1, 2)}, Kenji KAWANO¹⁾, Seiji NAKAMURA¹⁾,
Hatsuhiko MAEDA^{1, 2)}, Hiroshi IWABUCHI¹⁾, Yoshihiro ABIKO^{1, 2)},
Yumiko SUGAWARA¹⁾, Daisuke ITO³⁾, and Hitoshi KAWAMATA⁴⁾

¹⁾ *Committee member of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

²⁾ *Member of The Japanese Society of Oral Pathology*

³⁾ *Vice chairman of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

⁴⁾ *Chairman of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

J. Jpn. Oral Medicine, 26 : 1 ~ 12, 2020

Abstract : Oral lichen planus is an intractable inflammatory muco-cutaneous disease. Although much research has been carried out on the pathogenetic mechanism and treatment methods, and a vast amount of knowledge has been obtained, this disease unfortunately has not been yet elucidated and suppressed. The OLP Committee of the Japanese Association of Oral Medicine was established with the aim of continuing and further developing the work of the former Lichen Planus Working Group, which acted jointly with the Japanese Society of Oral Pathology over the last decade. In this review, this Committee will collect and present as much of the currently available knowledge regarding oral lichen planus as possible, and also recommend the direction of research development in the future.

Key words : oral lichen planus, pathogenesis, T cell, epithelial destruction, clinical markers

Reprint requests to Yoshihiko SUGITA, Department of Oral Pathology/Forensic Odontology, School of Dentistry, Aichi Gakuin University, 1-100, Kusumoto-Cho, Chikusa-Ku, Nagoya, Aichi 464-8650, Japan.

[Received March 25, 2024 : Accepted April 18, 2024]