



石原 裕一 先生

略歴

- 1987年 愛知学院大学歯学部卒業
- 1992年 愛知学院大学歯学部助手
- 1997年 バージニアコモンウェルス大学医学部研究員
- 2000年 愛知学院大学歯学部 講師
- 2004年 日本歯周病学会 専門医
- 2007年 愛知学院大学歯学部 准教授
- 2012年 日本歯周病学会 指導医
- 2015年 松本歯科大学 教授

歯周組織破壊における IL-1Ra の役割と治療薬への可能性

松本歯科大学 歯科保存学講座
石原 裕一

歯周病は歯周病原細菌の感染に伴い、局所の炎症性サイトカイン産生が亢進し、歯周組織が破壊され歯を喪失する疾患である。炎症性サイトカインの1つであるIL-1は炎症性骨吸収における破骨細胞の増殖分化、および活性化に働くことが知られている。私は、IL-1を制御することが新規歯周病治療法の開発につながると思え、本講演ではその研究の概要をお話します。

IL-1レセプターアンタゴニスト (IL-1Ra) はIL-1受容体であるIL-1レセプター (IL-1R) に結合するものの、受容体補助タンパクとの会合を起こさないためにシグナルを伝達することができない。その結果IL-1RaはIL-1Rに結合することでIL-1の活性調節に働くことが知られている。

まず、歯周炎患者の歯肉溝滲出液 (GCF) 中のIL-1とIL-1Raを測定した。歯周病の重症度に従い3群に分類し、採取した各群のGCF中のIL-1とIL-1Ra量を比較検討した。その結果、GCF中のIL-1 α とIL-1 β 量は重症度に正の相関を示したのに対し、IL-1Ra量は負の相関を示した。このことから、歯周組織でのIL-1過剰産生とその活性調節に働くIL-1Raの産生低下が、歯周病の重症化に深く関与していることが示唆された。そこでIL-1Ra遺伝子欠損マウスより腹腔マクロファージを採取し*A.actinomycetemcomitans* (*A.a.*) LPSで刺激し、得られた培養上清を用いて炎症性サイトカイン産生を測定した。また、造血幹細胞の破骨細胞分化、骨吸収活性および*A.a.* 菌体単独投与による実験的歯周炎の程度を野生型マウスと比較した。その結果、IL-1RaはIL-1活性を抑制することにより、TNF- α やIL-6の産生制御にも関与し、プロスタノイドの合成とプロスタグランジン受容体発現を亢進させ、IL-1Ra欠損により著しい歯槽骨吸収を伴う実験的歯周炎を発症することが明らかとなった。さらにIL-1Ra遺伝子欠損マウスでは組織学的に上皮付着の喪失が観察されたことから、IL-1Raの細胞接着分子に与える影響についてヒト株化上皮細胞のIL-1RaをsiRNAによりノックダウンし、PCR arrayにより検討したところMMP-13遺伝子の有意な発現上昇が認められた。さらにIL-1Ra遺伝子欠損マウス接合上皮ではMMP-13が強局在しラミニン-5の局在が低下していたことから、IL-1Raは、炎症反応の抑制のみならず接合上皮の付着維持に関与することが明らかとなった。

以上のことから、IL-1Raの局所投与が可能となれば、骨形成と上皮付着の喪失予防に寄与できる新規の歯周病治療薬になりうる可能性があることが示唆された。しかし、サイトカイン製剤は大変高価であることから、内因性のIL-1Ra産生促進に働く薬剤について今後探索したいと考えている。



柳田 学 先生

略歴

- 1995年 大阪大学歯学部 卒業
- 1999年 大阪大学大学院歯学研究科 修了
- 1999年 大阪大学歯学部附属病院 口腔治療科 医員
- 2000年 日本歯周病学会 奨励賞
- 2001年 日本学術振興会 特別研究員
- 2001年 Duke University Medical Center 博士研究員 (2002年まで)
- 2004年 大阪大学大学院歯学研究科 助手 (2007年～助教)
- 2016年 大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科 講師

喫煙により増悪する歯周病の病態形成に関する基礎的研究

大阪大学歯学部附属病院 口腔治療・歯周科
柳田 学

私は歯周組織再生療法に関わる研究に携わりたいと考え、岡田宏教授が主催されていた大阪大学歯学部口腔治療学講座に大学院生として入局いたしました。しかし、入局後まもなく大阪大学微生物病研究所免疫化学分野の清野宏教授（前東京大学医科学研究所所長）のもとで歯周病予防ワクチン開発に向けた基礎研究に従事することになりました。清野教授はアラバマ大学から大阪大学に赴任されたばかりで、研究室には先輩院生も存在せず大抵の実験は羊土社や秀潤社のプロトコル本を参考に、試薬を一から調製するという今となっては貴重な研究室の立ち上げ経験をしました。マウス粘膜組織の免疫担当細胞の分離・解析に明け暮れた大学院を修了した後、外来が終わった夕方から鳥袋善夫講師に分けていただいた歯肉上皮細胞や歯肉線維芽細胞で小さな実験を行い、歯周組織構成細胞の扱いを勉強しながら留学先を探しました。そしてDuke大学のMichael Dee Gunn博士の研究室でマウス形質細胞様樹状細胞の研究に参加する機会を得て、抗原提示細胞の動態の面白さを知りました。様々な組織の細胞を抵抗なく扱えるようになったのは、私にとって幸運なことでした。

帰国後、歯内療法主体の外来診療に携わっておりましたが、2004年頃より歯周病患者さんを診察するようになってから、教科書上の知識であった「喫煙者の歯周治療は奏功しにくいこと」を実際に経験しました。そこで村上伸也教授のもとで助手に採用された後、大学院生の研究指導のテーマとして「喫煙がヒト樹状細胞の機能に及ぼす影響」を選び院生と二人三脚で研究を始め、このことが今回の受賞につながる一連の研究の発端となりました。タバコの煙主成分であるニコチンを研究試料として選び、ニコチン存在下で樹状細胞・マクロファージとも免疫応答をTh2優位に偏向させ、少なくとも樹状細胞に関してはニコチン受容体を介した分化を経てTh2型免疫応答を誘導すること、また歯根膜細胞において硬組織形成能を減弱させること、ニコチンを全身投与したマウス実験的歯周病モデルでは、顎下リンパ節におけるRANKLの発現上昇とともに歯槽骨の吸収が亢進し、結紮した絹糸を除去することによって誘導される歯槽骨回復機転においてニコチンを再度投与することにより、歯槽骨の回復が遅延することを報告して参りました。

この度、栄えある日本歯周病学会学術賞をいただけたのは、研究生活を一から教えてくださった清野教授、興味の赴くままに研究を進める私を支援してくださった村上教授、また多くの先生方のご指導、ご協力の賜物であり心より御礼申し上げます。近年、歯周病の環境危険因子として食生活（肥満）やアルコール摂取も挙げられますが、喫煙習慣は喫煙者のみならず非喫煙者の意図せぬ受動喫煙も含め重大な危険因子であることに変わりはありません。健康長寿社会実現に向けて、これらの研究成果がなんらかの形で貢献できれば幸いです。