

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：31602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17212

研究課題名(和文) T細胞が抜歯窩治癒とオッセオインテグレーションに与える影響を解明する

研究課題名(英文) To clarify the Effects of T-cells on Healing of Tooth Extraction Socket and Osseointegration

研究代表者

松本 知生 (Matsumoto, Chihaya)

奥羽大学・歯学部・講師

研究者番号：00756629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、抜歯窩の治癒とオッセオインテグレーションにおけるT細胞関連分子を骨免疫学的に検索し、T細胞関連分子を基軸とした新規治療法の分子生物学的基盤を構築することにある。本研究が明らかとなれば、抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションの獲得を早期に導く新規治療法開発の指標になり得ると考えられた。しかしながら、本研究のベースとなるTh17機能亢進モデルラットの作製を試みた結果、Th17亢進の指標と考え得る血清中の急性期タンパクに変化は認められず、炎症性疾患が確認できなかった。そのため、モデルラットの確立が困難であり有用な実験結果を得るに至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IL-17に関する研究成果を基盤として、侵襲的歯科治療が顎骨のT細胞関連分子に与える影響を明らかにすることにより、T細胞を基軸とした抜歯やインプラント治療に関わる新規治療法の分子生物学的基盤の構築に貢献でき、本研究が明らかとなれば、抜歯窩の治癒とオッセオインテグレーションにおいてT細胞関連分子の制御による新規治療法の分子生物学的基盤を構築するばかりか、抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションの獲得を早期に導く新規治療法開発の指標になり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was made to confirm a molecular basis for new therapies focused on T cell-related molecules by investigating T cell-related molecules in the extraction socket healing and osseointegration on bone immunological studies. If this study becomes clear, it may be guidelines for the development of new therapies that induced to early healing of the extraction socket and osseointegration establishment. However, the results of the preparation of Th17-activity model rat, which is the basis of this study, showed no changes protein levels of acute phase in serum and inflammatory diseases that could be considered as indicators of Th17-activity. Therefore, it was difficult to establish a model rat and useful experimental results could not be obtained.

研究分野：歯学

キーワード：T細胞 骨代謝調節 オッセオインテグレーション

1. 研究開始当初の背景

【研究の学術的背景】

本研究に関連する研究動向

骨組織の恒常性は骨リモデリングにより維持され、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のカップリングにより制御されているが、カップリングの破綻は、骨粗鬆症や関節リウマチなどに代表される破骨細胞優勢の骨量減少性疾患を惹起する (Talaat, R.M., et al., *Inflammopharmacology*. 23(2-3):119-25, 2015.)。T 細胞が破骨細胞の制御に重要な役割を果たすことが報告されて以来 (Takayanagi, H., et al., *Nature*. 408:600-605, 2000.)、多くの免疫系サイトカインが骨代謝に関わることが報告されているが、このうち RANKL (receptor activation of nuclear factor- κ B ligand) は、T 細胞が発現する樹状細胞の活性化タンパク質として同定されたサイトカインで破骨細胞分化に必要不可欠である (Theill, L. E., et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 20:795-823, 2002.)。一方、RANKL ノックアウトマウスや RANK ノックアウトマウスでは、リンパ節の形成不全や胸腺の髄質上皮細胞の分化障害といった免疫組織の異常が認められる。このように、骨組織は他の遠隔組織や種々の細胞により複雑に制御されており、骨と免疫システムは、骨髄微小環境、ならびにサイトカインやシグナル伝達分子といったタンパク質を共有することで密接に関与していると考えられ、例えば、T 細胞由来のサイトカインである IFN- γ と IL-4 が産生されることにより破骨細胞の分化が抑制されることが証明されている (Karieb, S., et al., *Biochem Biophys Res Commun*. 436(4):619-24, 2013.)。また、抗原提示細胞である樹状細胞 (DC) が発現する樹状細胞免疫受容体 (DCIR) は、T 細胞による IFN- γ の過剰産生を抑制して生理的環境と病理的環境の両者において骨組織の恒常性を維持することも証明されており (Maruhashi, T., et al., *J Immunol*. 194(12):5681-91, 2015.)、免疫システムに関与する T 細胞が骨代謝を制御する上で重要な役割を担うことが分かってきた。

本研究の着想に至った経緯

これまで Th1 または Th2 のみが免疫活性に関わっていると考えられていた免疫学領域で、Th17 と Treg の発見は大きなパラダイムシフトを起こし、これにより骨粗鬆症や関節リウマチなど骨破壊を起こす代謝性骨疾患や自己免疫疾患が解明されてきている。歯科領域では、IL-17 レセプター欠損マウスにおいて歯周病による骨吸収の進行を認めた報告 (Jeffrey, J., et al., *Blood*. 109(9):3794-802, 2007.) があり、治療法の開発などの大きな発展には至っていないのが現状である。そのような中で申請者は近年、ラットを用いてチタン表面での骨芽細胞分化に対する IL-17 の作用に関する基礎研究を行い、サイトカインである IL-17 が抜歯窩の組織修復の初期段階で関与すること、チタン埋入により産生が上昇すること、チタン表面での骨芽細胞分化マーカーを有意に発現することを明らかにした (松本ら., *岩医大歯誌*. 40(1):14-25, 2015.)。さらに、IL-17 には IL-17A から IL-17F の 6 種のサブタイプの中で、IL-17F が抜歯窩治癒の初期段階で骨芽細胞分化マーカーの発現増強を介して、オッセオインテグレーションに関わるチタン表面での骨芽細胞分化過程に関与する可能性を明らかにした (松本ら., 2015.)。しかしながら、T 細胞関連分子のサイトカインやシグナル伝達分子など多くの制御タンパク質の骨免疫研究は、歯科領域では歯周病に局限しており、抜歯窩の治癒やインプラント埋入後のオッセオインテグレーションへの影響は不明な点が多い。一方近年、デンタルインプラント治療が欠損補綴治療でその地位を確立し、約 10 年前の時点で 10 人に 1 人がインプラント治療を受けており (平成 16 年国民健康・栄養調査報告)、急激な人口動態の変化で超高齢社会を迎えた我が国では 60 歳以上の 3 人に 1 人が骨粗鬆症に罹患していることから (日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団, 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン. p1-167. 2011 年版.)、今後は代謝性骨疾患に罹患したインプラント治療を希望する患者が急増することは想像に難くない。顎骨は抜歯やインプラント埋入により骨が一時的に生体外に暴露されるために、感染リスクが高まる特殊な環境である。以上より申請者は、「抜歯窩治癒とオッセオインテグレーションには T 細胞関連分子が関与する」と仮説を立てた。

2. 研究の目的

近年、ヘルパー T 細胞 (Th) のサブセット (Th1/Th2/Th17) と制御性 T 細胞 (Treg) の不均衡が骨粗鬆症などの代謝性骨疾患に関与することが報告されているが、T 細胞関連分子が顎骨にどのような影響を与えるかは不明な点が多い。本研究の目的は、抜歯窩の治癒とオッセオインテグレーションにおける T 細胞関連分子を骨免疫学的に検索し、T 細胞関連分子を基軸とした新規治療法の分子生物学的基盤を構築することにある。

3. 研究の方法

本研究では、Th17 機能亢進/機能抑制モデルの選定と確認、確立した動物モデルにおける抜歯窩周囲組織の比較検討、確立した動物モデルにおけるインプラント周囲組織の比較検討を行う。

4. 研究成果

T 細胞に関する学術的背景と、申請者が現在まで明らかにしてきた、抜歯窩の組織修復の初期段階で IL-17 が関与すること、チタン埋入により IL-17F の産生が上昇すること、ならびに骨芽細胞分化は IL-17F により増強されること (松本ら., 2015.) などから、T 細胞関連シグナルを制御す

ることで、抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションを促進することができる可能性が予想され、本研究が明らかとなれば、抜歯窩の治癒とオッセオインテグレーションにおいて T 細胞関連分子の制御による新規治療法の分子生物学的基盤を構築し、抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションの獲得を早期に導く新規治療法開発の指標になり得ると考えられた。しかしながら、Th17 機能亢進モデルラットの作製を試みた結果、Th17 亢進の指標と考え得る血清中の急性期タンパクに変化は認められず、炎症性疾患の確認はできなかったため、研究期間内の実験動物モデルの構築は困難と判断した。したがって、Th17 機能亢進および機能抑制モデルを購入して実験の遂行を検討したが、研究予算にモデルラットの購入予算を計上していなかったため、代替の検討法を模索することとした。研究期間内に代替の検討法の立案、代替検討法にて有益なデータが得られるまでの実験遂行と今後の展開についての考察を予定していたが完遂に至らなかった。今後、上記内容について研究協力者とディスカッションを行った上で研究を再度遂行し、研究成果を発表する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 松本知生	4. 巻 46(3)
2. 論文標題 細胞応答からオッセオインテグレーションを再考する	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 奥羽大学歯学誌	6. 最初と最後の頁 78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----