

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10137

研究課題名（和文）eIF2 脱リン酸化阻害剤を用いた小胞体ストレス軽減による歯周病新規治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of novel therapeutic agents for periodontal disease by reducing endoplasmic reticulum stress using inhibitors of eIF2alpha dephosphorylation

研究代表者

後藤 滋巳（Goto, Shigemi）

愛知学院大学・歯学部・教授

研究者番号：60142577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α)（真核生物の翻訳開始因子）脱リン酸化阻害剤の歯周病に対する効果を検討した。その結果、eIF2 α 脱リン酸化阻害剤（salubrinal, guanabenz）が、歯周病モデルにおいて、歯槽骨の吸収と付着の喪失を抑制することによって歯周病を軽減することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、eIF2 α 脱リン酸化阻害剤（salubrinal, guanabenz）による歯周病予防効果が示された。これは、eIF2 α 脱リン酸化阻害剤（salubrinal, guanabenz）が歯周病の発生メカニズムを予防する新たな歯周病予防薬となる可能性を示しており、炎症を引き起こす物質の抑制が主である従来の歯周病予防に対し、歯根膜幹細胞や免疫細胞の反応を直接阻害することにより歯周病を予防できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha (eIF2 α) dephosphorylation on periodontal disease. The results showed that salubrinal and guanabenz (inhibitors of eIF2 α dephosphorylation) alleviated periodontal disease by suppressing alveolar bone resorption and attachment loss in periodontal disease models.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：小胞体ストレス eIF2 脱リン酸化阻害剤 歯周病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

成人の約 80%は歯周病に罹患しているといわれている。歯周病は、細菌の感染によって引き起こされる炎症性疾患で、進行すると歯槽骨の吸収にまで及ぶ疾患である。現在、歯周病治療薬として、歯科用抗生物質製剤があり、これらは、微生物およびその産生物、または炎症に作用するが、著しい効果は認められないという欠点がある。そのため、より効果の高い新たな歯周病治療薬が望まれている。これまでに、炎症によって、歯根膜幹細胞や免疫細胞の小胞体ストレスが上昇すること、また、小胞体ストレスの上昇は歯槽骨吸収を引き起こすことがわかっている。そこで私たちは、細胞の小胞体ストレスを軽減する eIF2 (真核生物の翻訳開始因子) 脱リン酸化阻害剤に着目し、eIF2 脱リン酸化阻害剤によって、歯周病における歯槽骨吸収を予防できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

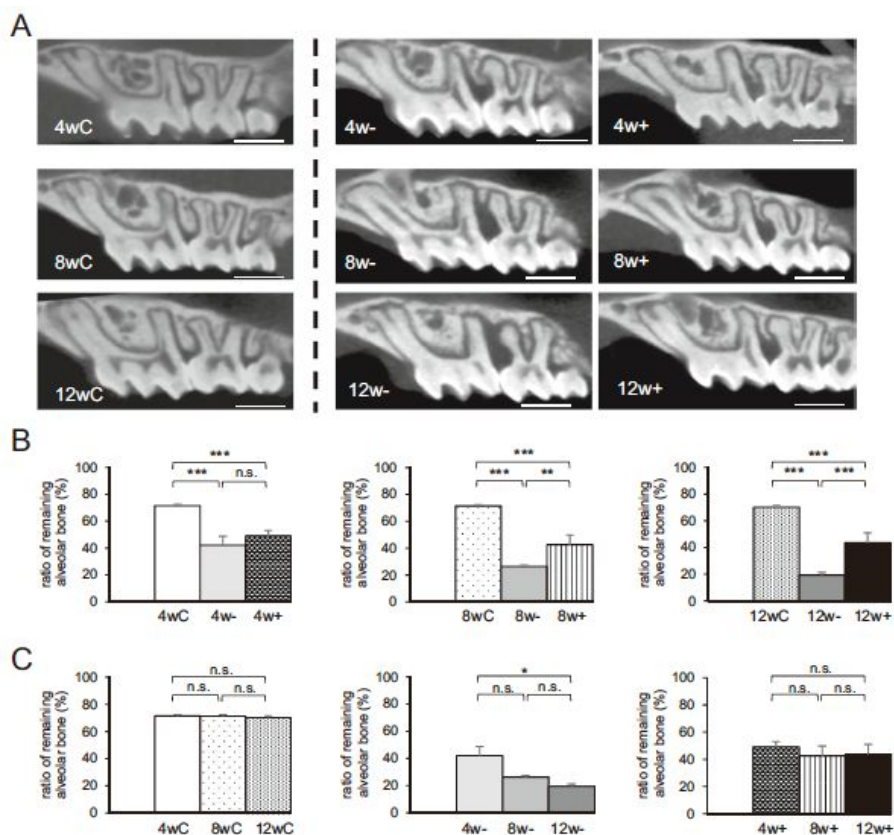
我々の手法で作成した歯周病モデルマウスおよび歯周病モデルラットを用い、eIF2 脱リン酸化阻害剤 (salubrinal, guanabenz) の歯周病に対する効果を検討することを目的とする。先行研究においては、歯周病原細菌を減少させる薬剤開発を目指す研究が多く認められるが、本研究では、歯周病原細菌が引き起こす歯根膜幹細胞や免疫細胞の反応を抑制することによって、歯周病原細菌を減少させなくとも、歯周病予防を可能にするという新たな視点で歯周病予防を目指すこととした。

3. 研究の方法

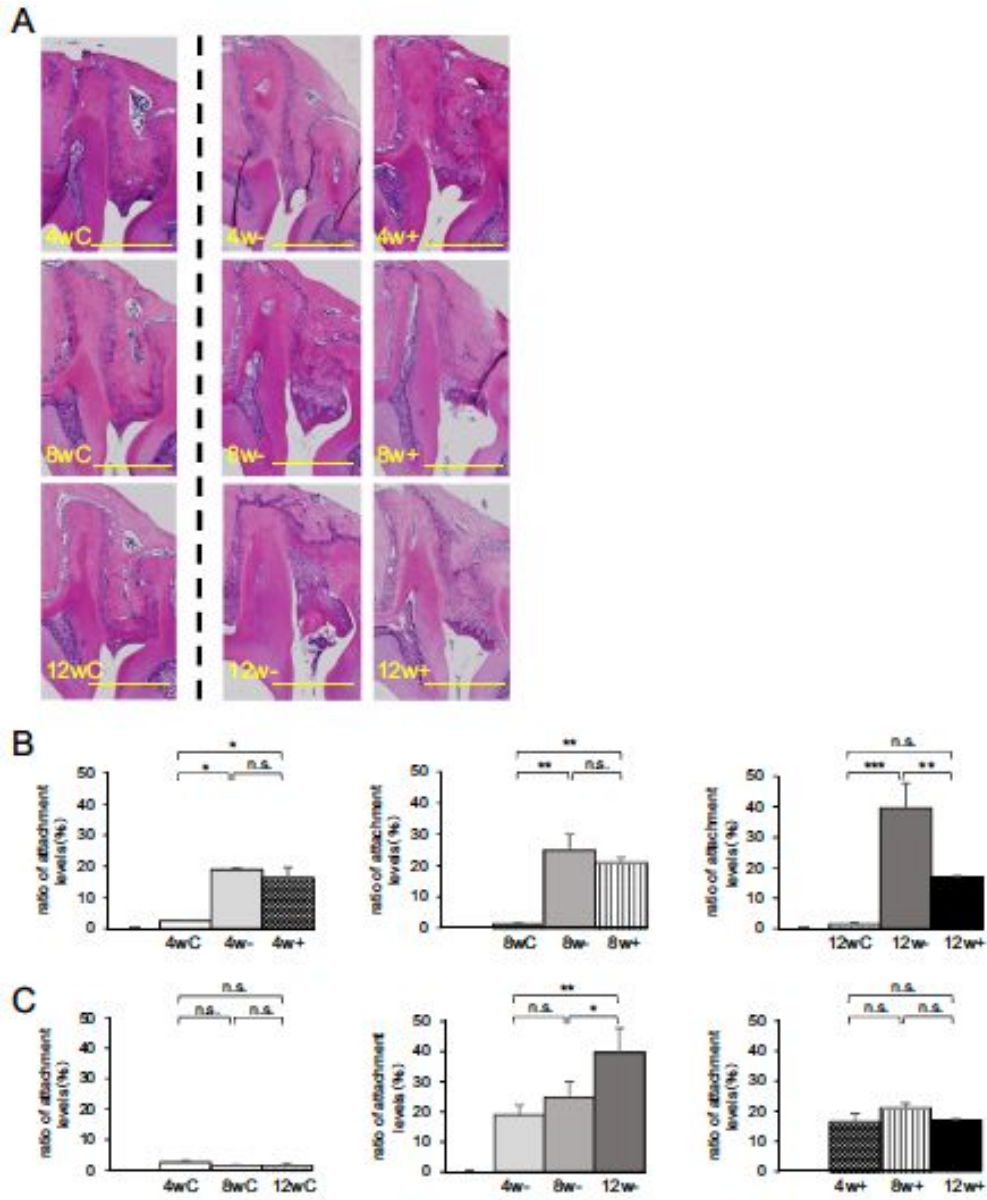
上顎左側第一臼歯と第二臼歯間のコンタクトポイントに結紮線を結紮する方法で歯周炎を誘発した歯周病モデルマウスおよびラットに eIF2 脱リン酸化阻害剤 (salubrinal, guanabenz) を 4, 8, 12 週間投与し、アタッチメントレベルの評価、上顎歯槽骨量の解析、組織学的解析を行い、歯周病に対する eIF2 脱リン酸化阻害剤 (salubrinal, guanabenz) の効果を検討した。

4. 研究成果

歯周病モデルマウスにおいて、eIF2 脱リン酸化阻害剤の一つである salubrinal 投与により、歯槽骨の骨吸収が抑制され、歯槽骨量の減少が抑制されること (図 1A、B、C)、アタッチメントレベルの割合が低下することを確認した (図 2A、B、C)。

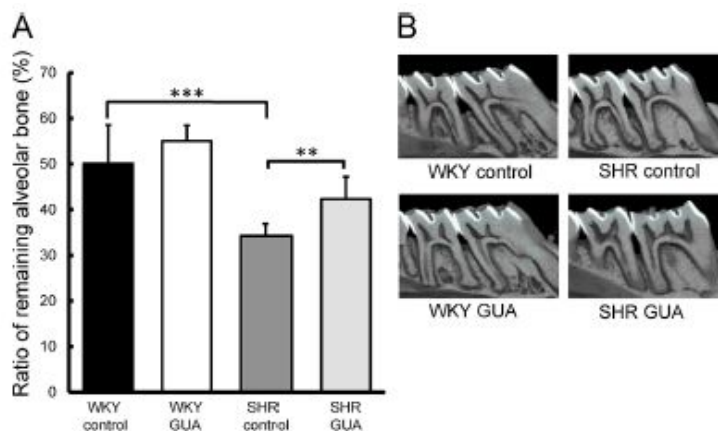


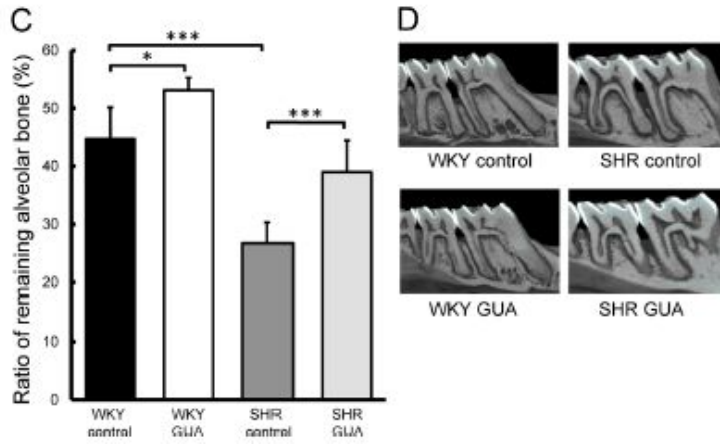
(図 1) 歯槽骨残存量 (n.s.: not significant ; p<0.05; ; p<0.001)



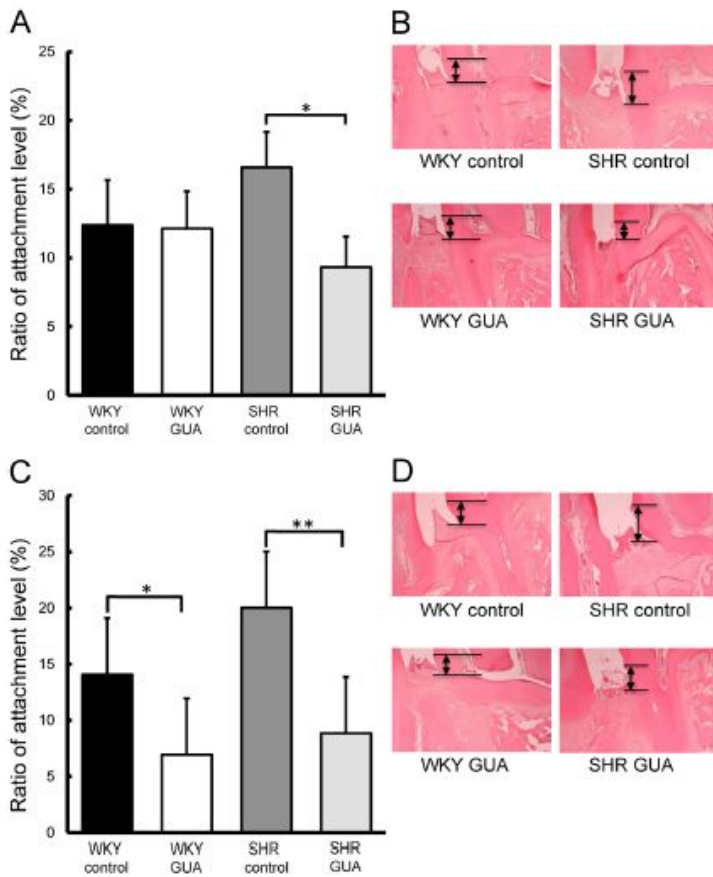
(図2)アタッチメントレベルの評価(n.s.:not significant ; $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$)

また、歯周病モデルラットにおいて、別の eIF2 脱リン酸化阻害剤である guanabenz 投与により、歯槽骨の骨吸収が抑制され、歯槽骨量の減少が抑制されること(図3A、B、C、D)、アタッチメントレベルの割合が低下することを確認した(図4 A、B、C、D)。





(図3) 歯槽骨残存量 (n.s.:not significant ;p<0.05; ;p<0.01; ;p<0.001)



(図4) アタッチメントレベルの評価 (n.s.:not significant ;p<0.05; ;p<0.01)

結論として、eIF2 脱リン酸化阻害剤 (salubrinal, guanabenz) は、歯周病モデルにおいて、歯槽骨吸収を抑制し、付着の喪失を抑制することによって、歯周病を軽減することが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kimura Fumika, Miyazawa Ken, Hamamura Kazunori, Tabuchi Masako, Sato Takuma, Asano Yuichiro, Kako Shunsuke, Aoki Yuki, Sugita Yoshihiko, Maeda Hatsuhiko, Togari Akifumi, Goto Shigemi	4. 巻 284
2. 論文標題 Suppression of alveolar bone resorption by salubrinal in a mouse model of periodontal disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119938 ~ 119938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muramatsu Ryujiro, Sato Takuma, Hamamura Kazunori, Miyazawa Ken, Takeguchi Atsushi, Tabuchi Masako, Togari Akifumi, Goto Shigemi	4. 巻 147
2. 論文標題 Guanabenz inhibits alveolar bone resorption in a rat model of periodontitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 294 ~ 304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.08.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村文香, 宮澤 健, 田淵雅子, 浅野雄一郎, 加古駿輔, 青木勇樹, 濱村和紀, 佐藤琢麻, 戸苅彰史, 前田初彦, 後藤滋巳
2. 発表標題 歯周病モデルマウスに対するeIF2 脱リン酸化阻害剤(salubrinal)の効果
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村松隆二郎, 佐藤琢麻, 濱村和紀, 宮澤 健, 竹口敦士, 田淵雅子, 戸苅彰史, 後藤滋巳
2. 発表標題 Guanabenzによる歯周炎モデルラットに対する歯槽骨吸収の抑制効果
3. 学会等名 第80回日本矯正歯科学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔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
研究分担者	宮澤 健 (Miyazawa Ken) (60301636)	愛知学院大学・歯学部・教授 (33902)	
研究分担者	田淵 雅子 (Tabuchi Masako) (30418925)	愛知学院大学・歯学部・准教授 (33902)	
研究分担者	佐藤 琢麻 (Sato Takuma) (80609868)	愛知学院大学・歯学部・講師 (33902)	
研究分担者	浜村 和紀 (Hamamura Kazunori) (00422767)	愛知学院大学・歯学部・教授 (33902)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------