

令和 4 年 5 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23111

研究課題名（和文）薬物性歯肉増殖症におけるブチリデンフタリドの治癒効果の検証

研究課題名（英文）Verification of the healing effect of N-butylphenthalide in drug-induced gingival overgrowth

研究代表者

畑野 紗希 (Hatano, Saki)

広島大学・病院（歯）・歯科診療医

研究者番号：40882014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：薬物性歯肉増殖症はシクロスポリン、ニフェジピン、フェニトインの副作用で、歯肉の肥厚を特徴とする。現在の治療法は主に変薬だが、多剤服用や疾患の複雑化、高齢化のため治療が困難なケースも多く見られる。変薬不要な侵襲が少ない新規治療法の開発が求められる。これまでに当研究室では、いずれの薬剤で発症する歯肉増殖症にもNR4A1の機能抑制が関係していることを確認した。そこで、既に臨床応用されておりNR4A1の発現を上昇させる化合物ブチリデンフタリドに着目し、当研究室が確立したシクロスポリン誘導性の歯肉増殖症マウスモデルに作用したところ、歯肉肥厚の改善を認めた。また、口腔内に塗布しても同様の結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果は、薬物性歯肉増殖症の新規治療薬開発に繋がる重要な知見と考える。これまでに、NR4A1のアゴニストであるシトスポロンBをシクロスポリン誘導性歯肉増殖症マウスモデルへ投与することで歯肉肥厚が改善したことを確認しているが、シトスポロンBは糖新生やがん細胞のアポトーシスを抑制するなど、全身への影響が懸念されることから治療薬として適切ではない。本研究で薬物性歯肉増殖症の新規治療薬開発に繋がる成分として、ブチリデンフタリドの可能性を見出した。これまで課題であった、変薬不要な、薬物性歯肉増殖症を治癒させる治療法の開発に繋がる将来性のある研究結果となった。

研究成果の概要（英文）：Drug-induced gingival overgrowth is a side effect of Cyclosporine(CsA), Nifedipine and Phenytoin. The main treatment of this is alternation of the drug, whereas there is many case that it is difficult to change the drugs. It is needed to develop new treatments for no alternation of drugs and less invasiveness. We previously elucidated that the suppression of NR4A1 was dealt with gingival overgrowth for all drugs. Therefore, we focused on N-butylphenthalide(BP), a compound that has already been applied clinically and increases the expression of NR4A1. In this study, we checked to administer BP in CsA-induced gingival overgrowth mice model we had previously developed. Then, we found improvement of gingival overgrowth.

研究分野：歯周治療

キーワード：薬物性歯肉増殖症 NR4A1 ブチリデンフタリド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在日本は超高齢社会であり、多くの高齢者が全身疾患を併発し、それに対する複数の薬剤を服用している場合が多く見られる。また医療の発展に伴い、若年者も同様に複数の薬剤を服用しているケースも少なくない。薬物性歯肉増殖症は、抗てんかん薬フェニトイン、カルシウム拮抗薬、免疫抑制薬シクロスポリン(CsA)を服用している幅広い年齢層で発症し、使用用途、作用機序も全く異なるが、口腔内では増殖症という共通した副作用を示す。高齢化や医療の高度化に伴い、上記薬剤を服用している患者は増加している。現在、歯肉増殖症の治療法は主に変薬だが、免疫抑制薬や抗てんかん薬の変更は移植臓器の拒絶やてんかん発作の再発のため困難であり、カルシウム拮抗薬も降圧作用が良好な場合、変更は容易ではない。したがって、薬剤変更に頼らない新規の増殖症治療法の開発が必要であり、そのためには増殖症の詳細なメカニズム解明は必須である。申請者は本研究に先立ち、全ての薬剤で発症する歯肉増殖症に核内受容体 NR4A1 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 1)の機能抑制が関与していることを明らかにした(Hatano S., Matsuda S., Okanobu A. et al., 2021)。NR4A1 の機能を維持もしくは活性化することができれば、全ての薬剤で発症する歯肉増殖症を治癒できる可能性がある。NR4A1 の発現を上昇させる化合物の1つにプチリデンフタリド(BP)が報告されている(Liu J. et al., 2008)。BP の歯肉増殖症に対する治癒効果を検証することで、新規治療法開発の手掛かりになると考える。また、この成分は貧血などに対して既に臨床応用されていることから、今後の増殖症に対する臨床応用もスムーズに進行すると考える。以上の点が本研究を遂行するに至った学術的背景である。

### 2. 研究の目的

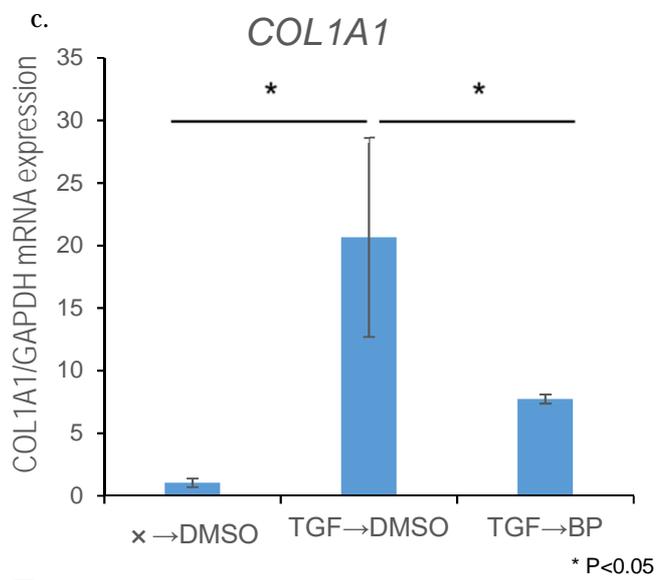
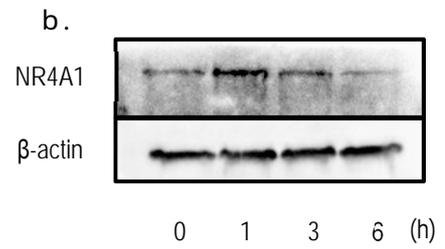
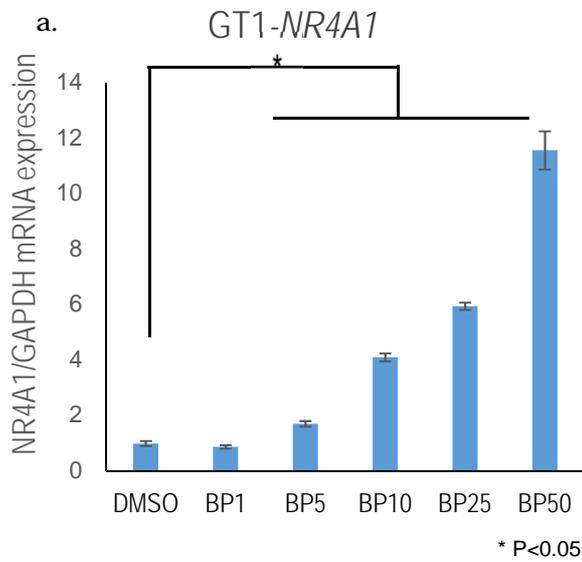
薬剤の変更や歯肉切除術の必要がない、操作性の簡単な新規治療法の開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

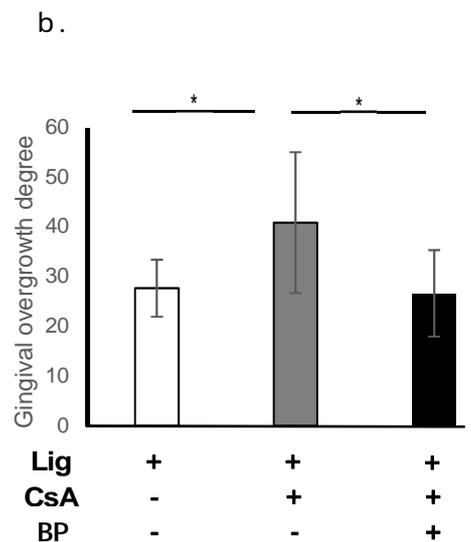
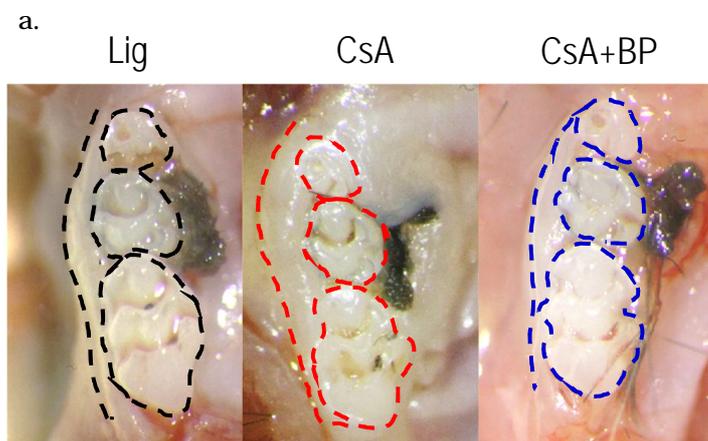
- ・ **ヒト歯肉線維芽細胞を用いた BP による NR4A1 及び Type Collagen の発現解析**  
ヒト歯肉線維芽細胞(HGF)に BP を作用し NR4A1 の mRNA 発現を real-time PCR で評価し、タンパク量の発現を western blotting を用いて評価した。また、HGF に BP を transforming growth factor (TGF)- $\beta$  の存在下で作用し Type Collagen の mRNA 発現を real-time PCR で評価した。
- ・ **BP 皮下投与による CsA 誘導性マウスモデルの歯肉肥厚の程度の評価**  
これまでに申請者らが確立した、CsA 誘導性歯肉増殖症マウスモデル(Okanobu A., Matsuda S. et al, 2017)を用いた。CsA の腹腔内投与と併行して BP は3日おきに皮下投与し4週後(歯肉増殖症発症完遂後)の歯肉肥厚の程度を評価した。
- ・ **BP 口腔内塗布による CsA 誘導性マウスモデルの歯肉増殖症の程度の評価**  
歯肉増殖症マウスモデルの絹糸結紮部に BP を塗布し、4週後の歯肉増殖の程度を評価した。

### 4. 研究成果

- ・ **ヒト歯肉線維芽細胞を用いた BP による NR4A1 及び Type Collagen の発現解析**  
HGF に BP を作用することで、NR4A1 の mRNA 発現は濃度依存的に発現の上昇を認め、タンパクレベルでも BP 作用1時間後に発現の増加を認めた。そしてコラーゲンの mRNA 発現量は BP の作用で TGF- $\beta$  単独投与と比較し、有意な減少を認めた。(図1)
- ・ **BP 皮下投与による CsA 誘導性マウスモデルの歯肉肥厚の程度の評価**  
BP の投与により、CsA 単独投与群と比較し歯肉肥厚の改善を認めた。(図2)
- ・ **BP 口腔内塗布による CsA 誘導性マウスモデルの歯肉増殖症の程度の評価**  
BP を口腔内に塗布することで、CsA 単独投与群と比較し歯肉増殖症の発症は抑えられた。(図3)



☒ 1



☒ 2

Lig N=23  
CsA N=26  
BP N=26  
\* P<0.05

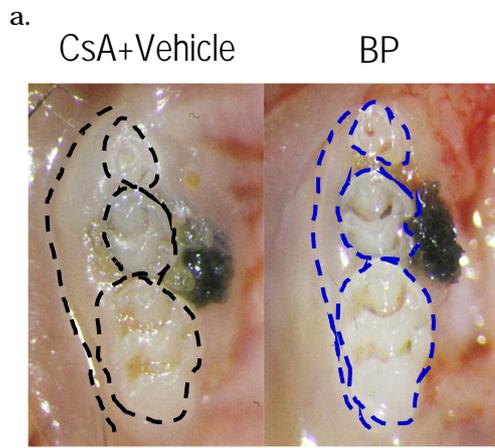
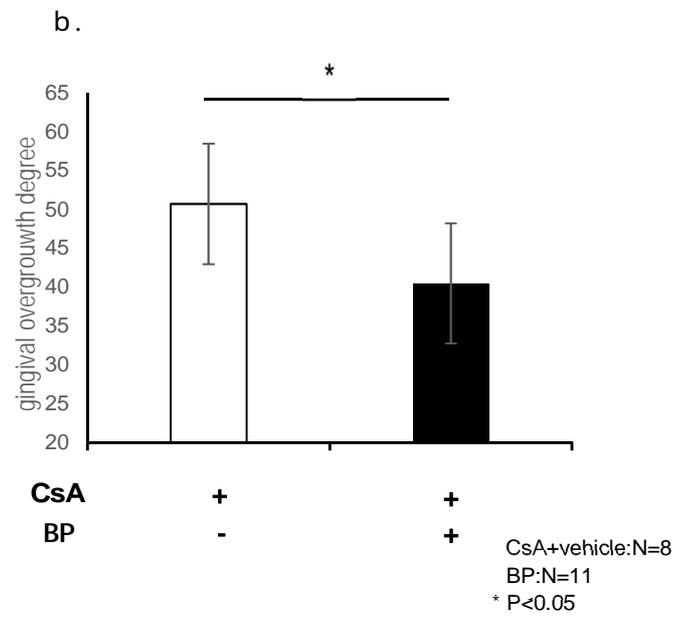


图3



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 1件）

1. 著者名 Saki Hatano, Shinji Matsuda, Ai Okanobu, Daisuke Furutama, Takumi Memida, Mikihiro Kajiya, Kazuhisa Ouhara, Tsuyoshi Fujita, Noriyoshi Mizuno, Hidemi Kurihara	4. 巻 35
2. 論文標題 The role of nuclear receptor 4A1(NR4A1) in drug-induced gingival overgrowth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21693
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202100032R.	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
研究協力者	岡信 愛  (Okanobu Ai)		
研究協力者	松田 真司  (Matsuda Shinji)		

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
---------	---------