

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17185

研究課題名（和文）天然物ケミカルバイオロジーによる歯周組織代謝活性の探索と歯根吸収予防治療への応用

研究課題名（英文）Exploration of periodontal tissue metabolic activity using natural chemical biology and application to preventive treatment of root resorption

研究代表者

泉野 尋 (Izumino, Jin)

広島大学・医系科学研究科（歯）・研究員

研究者番号：80881268

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、口腔内の炎症性骨破壊である歯周炎の予防や治療に貢献し得る機能性表示食品・口腔ケア商品の開発を目指している。そのために、抗炎症作用および骨形成作用が期待される数種類の天然植物由来成分エキスを選定し、当該成分の有効性を明らかにすることとした。その結果、5種類の天然植物由来抽出物は、抗炎症を有する可能性が示唆された。その内、天然植物由来抽出物4および5については、ヒトセメント芽細胞およびヒト歯根膜細胞を用いた炎症モデルに対して、炎症性サイトカインIL-1、および腫瘍壊死因子TNF- α 遺伝子発現を有意に抑制させることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周炎（歯周疾患）は、歯周病原細菌によって引き起こされる感染性炎症性疾患であり、重篤化すると歯槽骨吸収による骨欠損に続き、歯の動揺・脱落が生じ、咀嚼や嚥下機能の低下を招く。平成28年度の歯科疾患実態調査では、歯周炎と診断される割合は35～64歳で、40%以上であり、年々増加していることから、歯周炎の予防および軽減させる補完療法の確立が急務である。近年、天然植物由来成分バイカリンは、骨粗鬆症等の骨代謝疾患において、副作用の少ない安全な補助治療法として注目されている。そこで我々は、抗炎症作用や骨形成作用が期待される新たな天然植物由来成分について探索することとした。

研究成果の概要（英文）：We aim to develop foods with functional claims and oral care products that can contribute to the prevention and treatment of periodontitis, which causes inflammatory bone resorption. To this end, we selected several types of natural plant-derived ingredient extracts that are expected to have anti-inflammatory and bone-forming effects, and decided to clarify the effectiveness of these ingredients. The results suggested that five types of natural plant extracts may have anti-inflammatory properties. Natural plant-derived extracts 4 and 5 significantly reduced the expression of the inflammatory cytokine IL-1 and tumor necrosis factor TNF- α gene in an inflammation model using human cementoblast cells and human periodontal ligament cells.

研究分野：矯正歯科

キーワード：歯周組織 ケミカルバイオロジー 歯の移動

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

歯周炎（歯周疾患）は、歯周病原細菌によって引き起こされる感染性炎症性疾患であり、重篤化すると歯槽骨吸収による骨欠損に続き、歯の動揺・脱落が生じ、咀嚼や嚥下機能の低下を招く。平成 28 年度の歯科疾患実態調査では、歯周炎と診断される割合（4 mm 以上の歯周ポケットを有する者の割合）は 35 ~ 64 歳で、40 %以上であり、年々増加していることから、歯周炎の予防および軽減させる補完療法の確立が急務である。これらの状況を鑑み、以前より、我々は、抗炎症作用や骨形成作用が期待される天然由来成分について探索し検証を重ねてきた。

生薬成分である黄芩の中にはフラボノイド類化合物であるバイカリンが含まれている。近年、バイカリンは、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、抗炎症作用等を有することが報告されている。また、エストロゲン様作用を有することから、骨粗鬆症等の骨代謝疾患において、副作用の少ない安全な補助治療法として注目されている。骨粗鬆症モデルラットに摂取させると、骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートとほぼ同程度まで骨組織の回復が認められたとの報告もある (Zhang G *et al.*, *Molecules*, 2017)。しかしながら、歯周炎等に対するバイカリンの効果については明らかにされていないため、我々の研究グループは、歯周組織細胞に及ぼすバイカリンの影響について検討を重ねてきた。

2. 研究の目的

本研究では、口腔内の炎症性骨破壊である歯周炎の予防や治療に貢献し得る機能性表示食品・口腔ケア商品の開発を目指している。そのために、バイカリン以外に抗炎症作用および骨形成作用が期待される数種類の天然植物由来成分エキスを選定し、当該成分の有効性を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

歯周組織構成細胞の炎症性サイトカイン添加時における天然植物由来抽出物の影響の解明を行うため、歯周組織を構成する細胞に対して、インターロイキン 1（以下；IL-1）の炎症性サイトカインの添加を行い、炎症を発現させ、これを *in vitro* 炎症モデルとした。炎症を惹起させた後、各天然植物抽出成分を添加し、炎症性サイトカインである IL-1、および腫瘍壊死因子（以下；TNF-）の発現について、遺伝子発現の解析を実施した。

スクリーニング結果より、5種類の天然植物由来抽出物に対する抗炎症作用について、更なる予備的な検証を行った。

得られた結果より、研究打ち合わせを行い、協議を行った。得られた結果と過去の学術報告、抽出物情報等を総合的に鑑みた結果、5種類の天然植物由来抽出物の中から、まず、天然植物由来抽出物 4 および 5 について、詳細に検討を行い、更なるデータを構築することとした。

天然植物由来抽出物 4 および 5 添加が、ヒトセメント芽細胞および歯根膜細胞の IL-1 および TNF- 遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

歯周組織構成細胞の炎症性サイトカイン添加時における天然植物由来抽出物の影響の解明を行うため、歯周組織を構成する細胞に対して、IL-1 の炎症性サイトカインの添加を行い、炎症を発現させ、これを *in vitro* 炎症モデルとした。炎症を惹起させた後、各天然植物抽出成分を添加し、炎症性サイトカインである IL-1 、および TNF- の発現について、遺伝子発現の解析を実施した。

ヒトセメント芽細胞およびヒト歯根膜細胞を用いた 11 種類の天然植物由来成分エキス候補のスクリーニング結果から 5 種類の天然植物抽出物について、更なる予備的な検証を行った。

その結果、ヒトセメント芽細胞および歯根膜細胞において、天然植物由来抽出物 1～5 添加群は、IL-1 添加群と比較して、IL-1 遺伝子発現の有意な抑制が確認された。

得られた結果より、研究打ち合わせを行い、協議を行った。得られた結果と過去の学術報告、抽出物情報等を総合的に鑑みた結果、5 種類の天然植物由来抽出物の中から、まず、天然植物由来抽出物 4 および 5 について、詳細に検討を行い、更なるデータを構築することとした。

ヒトセメント芽細胞における遺伝子発現に及ぼす影響の結果では、IL-1 添加群は、非添加群と比較して、IL-1 遺伝子発現の有意な亢進が認められた。IL-1 添加によって亢進された IL-1 遺伝子発現は、天然植物由来抽出物 4 を 1 $\mu\text{g/ml}$ および 10 $\mu\text{g/ml}$ 添加することによって、有意な抑制が認められた。一方、IL-1 添加によって亢進された TNF- 遺伝子発現は、天然植物由来抽出物 4 を 1 $\mu\text{g/ml}$ および 10 $\mu\text{g/ml}$ 添加することによって、有意な抑制することが示された。

歯根膜細胞においても IL-1 添加群は、非添加群と比較して IL-1 遺伝子発現の有意な亢進が認められた。IL-1 添加によって亢進された IL-1 遺伝子発現は、天然植物由来抽出物 4 を 1 $\mu\text{g/ml}$ および 10 $\mu\text{g/ml}$ 添加することにより、有意な抑制を示した。そして、天然植物由来抽出物 4 を 1 $\mu\text{g/ml}$ 添加することによって、TNF- 遺伝子発現の有意な抑制が認められた。

ヒトセメント芽細胞における遺伝子発現に及ぼす影響の結果では、IL-1 添加群は、非添加群と比較して、IL-1 および TNF- 遺伝子発現の有意な亢進が認められた。IL-1 添加することによって、亢進された IL-1 および TNF- 遺伝子は天然植物由来抽出物 5 を 1 $\mu\text{g/ml}$ および 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で添加することによって、有意な抑制が認められた。

これらの結果から、5 種類の天然植物由来抽出物は、抗炎症を有する可能性が示唆された。そして、天然植物由来抽出物 4 と 5 については、ヒトセメント芽細胞およびヒト歯根膜細胞を用いた炎症モデルに対して、炎症性サイトカイン IL-1 、および腫瘍壊死因子 TNF- 遺伝子発現を有意に抑制させることが明らかとなった。

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 Ryo Kunimatsu, Aya Kimura, Shuzo Sakata, Yuji Tsuka, Yuki Yoshimi, Takaharu Abe, Isamu Kado, Yuka Yashima, Jin Izumino, Ayaka Nakatani, Masae Kitagawa, Mutsumi Miyauchi, Takashi Takata, Kotaro Tanimoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of baicalin on the proliferation and expression of OPG and RANKL in human cementoblast-lineage cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JOURNAL OF DENTAL SCIENCES	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jds.2021.05.009	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
---------------------------	-----------------------	----

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