

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463213

研究課題名(和文) IL-17AとIL-17Fバランスによる歯周炎生体防御機構の解明

研究課題名(英文) Role of IL-17A and IL-17F in periodontal inflammation.

研究代表者

小林 宏明 (Kobayashi, Hiroaki)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：50396967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：侵襲性歯周炎患者の血清中のIL-17A、IL-17F量と骨破壊の相関を調べたところ、IL-17A、IL-17Fが高い患者ほど、侵襲は局所的であり、骨破壊は軽度であった。また、ヒト歯肉上皮細胞Ca9-22およびプライマリーカルチャーによるヒト歯肉上皮細胞をIL-17A、IL-17F、LPSにて刺激しmRNA発現を測定したところ、CXCL2、IL-8、b-ディフェンシンのいずれにおいても発現は促進され、LPS存在下ではIL-17AでIL-8とb-ディフェンシンの更なる発現亢進が認められた。

研究成果の概要(英文)：Concentrations of IL-17A and IL-17F in serum have correlation with bone resorption in periodontitis patients. After IL-17A and IL-17F stimulation, mRNA of CACL2, IL-8, b-defencin are unregulated in human epithelium cells. In co-stimulation with LPS, increased IL-8 and b-defencin mRNA are detected.

研究分野：歯周病学

キーワード：IL-17 侵襲性歯周炎

1. 研究開始当初の背景

IL-17 は免疫応答において最も重要なサイトカインの1つである。現在までに、歯周炎局所で Th17 細胞が観察されること、IL-17A, IL-17F が発現していることが報告され、歯槽骨破壊の主役として Th17 細胞が注目されてきた。IL-17A には構造的に類似した5つのサイトカイン(IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E(IL-25), IL-17F)が存在し、それぞれ IL-17A と 16-50%の相同性をもつ。IL-17A は、線維芽細胞や上皮細胞、血管内皮細胞、マクロファージなど広範囲にわたる細胞に作用して、抗菌ペプチド(α-デフェンシン, S100), サイトカイン(IL-6, G-CSF, GM-CSF), ケモカイン(CXCL1, CXCL5, CXCL8, CCL2, CCL7)などの好中球の活性化と遊走に関わるサイトカイン・ケモカインを誘導する。IL-17F は IL-17ファミリーのなかでもっとも IL-17A と相同性が高く、IL-17RA と IL-17RC のヘテロ受容体を介してシグナルを伝達する。そして、IL-17F は IL-17A と同じような生物活性を有していることがわかっている。しかしながら、この IL-17A と IL-17F の歯周疾患における機能差異や重複性に関しては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究では、IL-17A と IL-17F の歯周組織において生体防衛的に働く役割を解明することを目的とし、歯周炎疾患進行および発症を防ぐための新たな戦略基盤を確立する。

3. 研究の方法

本研究では IL-17 により歯周炎の疾患進行が抑制されるメカニズムを解明するために、細胞実験、歯周炎患者の組織をいただいての実験、動物実験を行う。特に、IL-17A と IL-17F の歯周炎における防衛的な役割の差異について解明する。細胞実験では IL-17A と IL-17F の歯肉上皮細胞における抗菌ペプチド産生やサイトカイン産生を解析することにより、それぞれの防衛的役割を解明する。また、血清 IL-17A, F 高発現の患者さんの組織サンプルを提供していた

だき、IL-17A、IL-17F の産生能、およびその分布を調べることにより、IL-17 高産生のメカニズムを検討する。

4. 研究成果

侵襲性歯周炎患者の血清中の IL-17A、IL-17F 量と骨破壊の相関を調べたところ、IL-17A, IL-17F が高い患者ほど、侵襲は局所的であり、骨破壊は軽度であった。また、ヒト歯肉上皮細胞 Ca9-22 およびプライマリーカルチャーによるヒト歯肉上皮細胞を IL-17A, IL-17F, LPS にて刺激し mRNA 発現を測定したところ、CXCL2, IL-8, α-デフェンシンのいずれにおいても発現は促進され、LPS 存在下では IL-17A で IL-8 と α-デフェンシンの更なる発現亢進が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

1. Thanakun S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Gokyu M, Kobayashi H, Izumi Y. Inverse Association of Plasma IgG Antibody to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and High C-Reactive Protein Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Periodontitis. *PLoS One*. 2016 Feb 12;11(2):e0148638. doi: 10.1371/journal.pone.0148638. eCollection 2016. PubMed PMID: 26871443. 査読あり
2. Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-month prospective multicenter cohort study T. Morozumi, T. Nakagawa, Y. Nomura, T. Sugaya, M. Kawanami, F. Suzuki, K. Takahashi, Y. Abe, S. Sato, A. Makino-Oi, A. Saito, S. Takano, M. Minabe, Y. Nakayama, Y. Ogata, H. Kobayashi, Y. Izumi, N. Sugano, K. Ito, S. Sekino, Y. Numabe,

- C. Fukaya, N. Yoshinari, M. Fukuda, T. Noguchi, T. Kono, M. Umeda, O. Fujise, F. Nishimura, A. Yoshimura, Y. Hara, T. Nakamura, K. Noguchi, E. Kakuta, N. Hanada, S. Takashiba and H. Yoshie J Periodontal Res. 2016 Jan 20. doi: 10.1111/jre.12353. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26791469. 査読あり
3. Desensitizing Agent Reduces Dentin Hypersensitivity during Ultrasonic Scaling: A pilot study. Suda T, Kobayashi H, Akiyama T, Takano T, Gokyu M, Sudo T, Thatawee S, Izumi Y. Journal of Clinical and Diagnostic research 2015;9:9:zc46-zc49. 査読あり
4. A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population. Shimizu S, Momozawa Y, Takahashi A, Nagasawa T, Ashikawa K, Terada Y, Izumi Y, Kobayashi H, Tsuji M, Kubo M, Furuichi Y. J Dent Res. 2015 Apr;94(4):555-61. doi:10.1177/0022034515570315. 査読あり
5. Thrombospondin-1 Production Is Enhanced by Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide in THP-1 Cells. Gokyu M, Kobayashi H, Nanbara H, Sudo T, Ikeda Y, Suda T, Izumi Y. PLoS One. 2014.12; 12 (9): e115107. 査読あり
6. Increased cell proliferation and differential protein expression induced by low-level Er:YAG laser irradiation in human gingival fibroblasts: proteomic analysis. Ogita M, Tsuchida S, Aoki A, Satoh M, Kado S, Sawabe M, Nanbara H, Kobayashi H, Takeuchi Y, Mizutani K, Sasaki Y, Nomura F, Izumi Y. Lasers Med Sci. 2014 Nov 28. 査読あり
- 〔学会発表〕(計 4件)
- Matsuura T, Ikeda Y, Kobayashi H, Gokyu M, Sakamaki Y, Tsuchiya Y, Nose S, Takahashi Y, Izumi Y. A NOVEL DIAGNOSTIC LOGIC USING SALIVA PATHOGEN AND A SELF-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE FOR SCREENING PERIODONTITIS. 101st Annual Meeting of American Academy of Periodontology 2015.11.15 Orlando, Florida
- Misa Gokyu, Hiroaki Kobayashi, Nobuyuki Kawashima, Yuichi Ikeda, Hiromi Nanbara, Takeaki Sudo, Tomonari Suda, Yuichi Izumi. Bacterial evaluation in Periodontal-Endodontic lesion. The International Association for Dental Research (IADR) 2015.03.14 Boston
- Misa Gokyu, Yuichi Ikeda, Hiroaki Kobayashi, Yuichi Izumi. Quantitative evaluation for counting bacterial cells using synthesis gene. The 62nd Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research 2014.12.05 大阪
- Hasegawa M, Miziutani K, Nanbara H, Kobayashi H, Izumi Y. Insulin Resistance Impairs Gingival Wound Healing Via PKC Activation. 2015 IADR General Session & Exhibition 2015.03.14 Boston, MA, USA
- 〔図書〕(計 0件)
- 〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
- 名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：
- 取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 宏明 (KOBAYASHI, hiroaki)
東京医科歯科大学, 医歯(薬)学総合研究
科, 非常勤講師
研究者番号: 50396967

(2) 研究分担者

南原 弘美 (NANBARA, hiromi)
東京医科歯科大学, 医歯(薬)学総合研究
科, 助教
研究者番号: 00632168

小田 茂 (ODA, shigeru)
東京医科歯科大学, 歯学部附属病院, 准教
授
研究者番号: 70160869

(3) 連携研究者

なし