

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20633

研究課題名(和文)慢性歯周炎の歯槽骨吸収におけるIL-1 とCX3CR1/FKNの役割

研究課題名(英文)Effect of IL-1 beta and CX3CR1 signaling in bone resorption of Periodontitis.

研究代表者

澤田 俊輔 (SAWADA, Shunsuke)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：60711075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：患者サンプルを用いた検討では切片作製による免疫組織染色を行い、炎症部位でCX3CR1発現を認める傾向にあった。ヒト由来歯肉線維芽細胞を用いた研究では歯周病原菌LPSや炎症性サイトカイン刺激により歯肉線維芽細胞のCX3CR1発現やFKN産生性が変化する結果を得た。以上のように歯槽骨吸収に代表される慢性歯周炎の症状においてCX3CR1シグナリングとサイトカインカスケードが関与している可能性を示した。今後、CX3CR1の制御により、新しい治療戦略の開発を目的として、進捗状況により展開出来なかったin vivoでの検討を行う必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The study showed the possibility of relationship between periodontitis and CX3CR1 signaling. Further study will be needed.

研究分野：歯学

キーワード：慢性歯周炎 サイトカイン CX3CR1 FKN 骨吸収

### 1. 研究開始当初の背景

慢性歯周炎は炎症性骨吸収を特徴とし、歯の脱落により患者の quality of life は著しく低下する。しかし、未だ歯周炎の完全なコントロールには至っていない。そのため、本病態の解明と新しい病態制御の確立が急務となっている。近年、破骨細胞に発現している CX3CR1 のシグナルは、骨吸収に重要な役割を果たしていると報告されているが、詳細は分かっていない。そこで、CX3CR1 シグナルが慢性歯周炎の歯槽骨吸収にも重要な作用を有することが推察される (図 1.)。

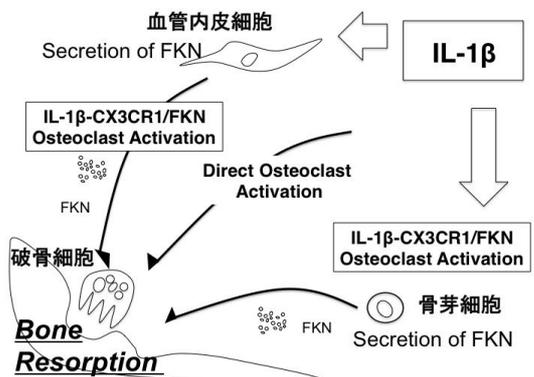


図1. IL-1βを基点としたCX3CR1/FKNを介する歯槽骨吸収

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、歯槽骨吸収における CX3CR1 の機能的役割を解明し、CX3CR1 シグナリングの制御による歯槽骨吸収を伴う慢性歯周炎に対する新しい治療戦略の開発を目的としている。(図 2.) RANKL-RANK を介した破骨細胞活性経路に加えて慢性歯周炎の新たな治療標的経路 CX3CR1 シグナリングによる歯槽骨吸収メカニズムが明らかになるとそのため、それらを標的とした歯周炎抑制および歯槽骨吸収抑制のための新規分子標的薬の開発に繋がる事が出来ると予想される。また、受容体はしばしば複数のリガンドを結合する multi 受容体として働くが、CX3CR1 は FKN の特異的受容体であるため、受容体拮抗薬開発の際、制

御がしやすく幅広く使用されることが予想される。本研究は、慢性歯周炎のみならず、インプラント周囲炎を始めとする口腔内炎症性疾患の新たな治療戦略の礎となる研究であり、意義があると考えられる。

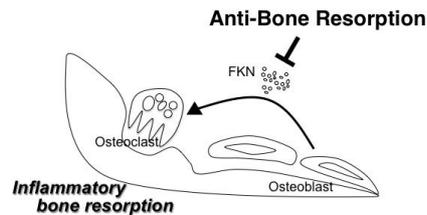


図2 FLKに着目した歯槽骨吸収における新規治療標的の可能性

### 3. 研究の方法

歯周組織における CX3CR1 および FKN の局在確認: 同意を得た患者サンプルを用いた。CX3CR1/FKN の mRNA 発現の検討とともに切片作製による免疫組織染色を行った(図 3.)。in vitro における炎症抑制効果の検討: 歯周病原菌 LPS や炎症性サイトカイン刺激による歯肉線維芽細胞の CX3CR1 発現や FKN 産生への影響を in vitro 実験で検討した。

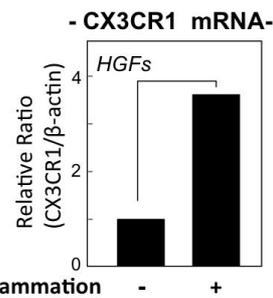


図3. 健康者サンプルと比較し、歯周炎症部位のサンプルではCX3CR1の mRNA発現が高い傾向にあった。

### 4. 研究成果

患者サンプルを用いた検討では切片作製による免疫組織染色を行い、炎症部位で CX3CR1 発現を認める傾向にあった。ヒト由来歯肉線維芽細胞を用いた研究では歯周病原菌 LPS や炎症性サイトカイン刺激により

歯肉線維芽細胞の CX3CR1 発現や FKN 産生性が変化する結果を得た。今後、CX3CR1 の制御により、新しい治療戦略の開発を目的として、進捗状況により展開出来なかった in vivo での検討を行う必要があると考えられた (図 4.)

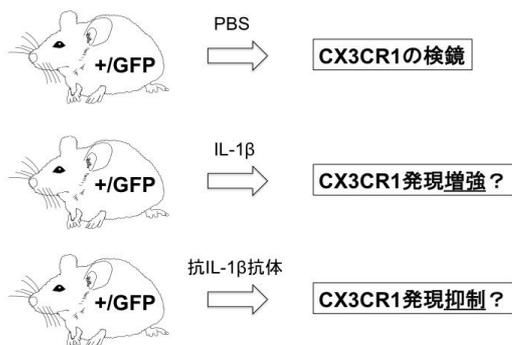


図4. IL-1βの抑制によるCX3CR1発現量の変化の検討

#### 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 2 件)

Suzuki K, Chosa N, Sawada S, Takizawa N, Yaegashi T, Ishisaki A. Up-regulation of anti-inflammation-, and stemness-related genes expression in mesenchymal stem cells by their cell-to cell adhesion to periodontal ligament-derived fibroblasts. Stem cells Int.

doi: 10.1155/2017/3296498.

2017.査読有

Igarashi Y, Chosa N, Sawada S, Kondo H, Yaegashi T, Ishisaki A. VEGF-C and

TGF-β reciprocally regulate mesenchymal stem cell commitment to differentiation into lymphatic endothelial or osteoblastic phenotypes. Int J Mol Med.

Apr;37(4):1005-13.

doi:10.3892/ijmm.2016.2502.

2016.査読有

〔学会発表〕(計 2 件)

神田晃, 小林良樹, 澤田俊輔, 尹泰貴, 岩井大, 中村銀二, 中山岳.「基礎ハンズオンセミナー 基礎研究も裾野を広げる ブースC siRNA を用いた遺伝子ノックダウンの基礎と応用」,第 56 回日本鼻科学会,2017/09/29, 甲府

神田 晃, 小林良樹, 澤田俊輔, 尹 泰貴, 牛山正人, 西濱 健, 河田 淳, 田中聡子.「基礎ハンズオンセミナー,鼻・副鼻腔組織を用いた基礎研究のすすめ方, ブースA ウエスタンプロット法の基礎と応用」,第 55 回日本鼻科学会,2016/10. 宇都宮

〔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　－　ム　ペ　－　ジ　　：  
<http://www7.kmu.ac.jp/ent/class/>

## 6．研究組織

(1)研究代表者  
澤田 俊輔 (SAWADA Shunsuke)  
関西医科大学・医学部・助教  
研究者番号：60711075

(2)研究分担者  
該当なし

(3)連携研究者  
該当なし

研究者番号：

(4)研究協力者  
該当なし