

令和元年6月14日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11839

研究課題名(和文)Molecular mimicryに基づくベーチェット病の診断と予防戦略

研究課題名(英文)The diagnosis and strategy for prevention of Behcet's disease based on molecular mimicry.

研究代表者

森 真理 (MORI, MARI)

北海道医療大学・歯学部・講師

研究者番号：30275490

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)：本研究の目的はベーチェット患者における抗リン脂質抗体を評価する事であった。ベーチェット病患者と健常者の静脈血を採取し、血清中の抗リン脂質抗体を測定した。混合唾液をベーチェット患者から採取し、DNAを抽出してメタゲノム解析を行なった。その結果、抗リン脂質抗体はベーチェット病患者で上昇し、口腔細菌がbeta-2 glycoprotein 1との分子相同性を介してこの抗体を誘導していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベーチェット病は、口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状および眼症状を主症状とする慢性再発性炎症性疾患で、原因は不明であるが、環境因子として口腔内細菌の関与が指摘されている。本研究は、ベーチェット病の発症に口腔内細菌がどのように関与するかを明らかにするために、血栓の形成に関与する抗リン脂質抗体に着眼して検討した。その結果、抗リン脂質抗体はベーチェット病患者で上昇し、いくつかの口腔細菌が抗リン脂質抗体の対応抗原と分子相同性を介して抗リン脂質抗体を誘導していることが示唆された。これは将来、ベーチェット病の原因に対する根本的な治療法を確立する可能性が期待され、臨床的な意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to evaluate the anti-phospholipid antibody in Behcet's disease. Patients with Behcet's disease (n=15) and healthy subjects (n=20) were recruited in this study. [Materials and methods] Venous blood was collected from the subject, and antibody titer against beta-2 glycoprotein 1 dependent and/or independent anti-phospholipid antibody was measured. Whole saliva was collected from the patients with Behcet's disease. Meta-genome analysis was performed using DNA prepared from the patient's saliva. [Conclusion] Present study suggested that anti-phospholipid antibody was increased in the Behcet's disease patients, and several oral bacteria might induce the antibody through the molecular mimicry with beta-2 glycoprotein 1.

研究分野：歯周治療学

キーワード：抗リン脂質抗体 ベーチェット病 口腔内細菌

1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病は口腔粘膜のアフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状および眼症状の4つを主症状とする慢性再発性の炎症性疾患である。ベーチェット病の原因は不明であるが HLA-B51、IL-12 受容体 鎖、IL-23 受容体、IL-10 の遺伝子が関連遺伝子として同定されている。そのため HLA-B51 分子のペプチドが抗原となって Th1 型の自己免疫反応が誘導され、HLA と分子相同性を有する眼の Retinal soluble antigen (S-Ag) と反応して病変が形成されることが示唆されていた。また病原微生物としては *Streptococcus sanguinis* の関与が報告されており、細菌の熱ショック蛋白に対する Th1 型の免疫反応がヒトの熱ショック蛋白に対して自己免疫反応を引き起こすことが考えられている。

2. 研究の目的

ベーチェット病患者では、4つのベーチェット病の主症状の中で、口腔症状の頻度が最も高く、血管に病変が見られる場合には深部脈血栓を好発することが知られている。ベーチェット病の原因は不明であるが、遺伝的要因として HLA-B51、IL-12 受容体 鎖、IL-23 受容体、IL-10 の遺伝子が関連遺伝子として同定されている。また、環境因子として口腔内細菌である *Streptococcus sanguinis* の関与が指摘されているが、どのように病態に関わっているのかは不明である。

抗リン脂質抗体症候群はリン脂質抗体に起因する血栓を引き起こす疾患であり、動脈・静脈の血栓症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡、血小板減少症などがみられる。抗リン脂質抗体症候群で検出される抗体の主な対応抗原は beta-2 glycoprotein I とされる。

抗リン脂質抗体は歯周炎患者で上昇しており、ベーチェット患者では歯周炎が重度であることが報告されている。我々は口腔内細菌と beta-2 glycoprotein I との分子相同性により歯周炎で抗リン脂質抗体が上昇することを報告してきた。このことからベーチェット患者における抗リン脂質抗体の役割を明らかにする事を目的としてメタゲノム解析と抗リン脂質抗体の測定を行った。

3. 研究の方法

1) メタゲノム解析

ベーチェット病患者 27 名と健常者 30 名の混合唾液を採取し DNA を抽出した。抽出した DNA を用いてメタゲノム解析を行った。

2) 抗リン脂質抗体の測定

ベーチェット病患者 15 名と健常者 20 名を被験者とした。静脈血を採取し、血清中の beta-2 glycoprotein I 依存性、および非依存性の抗カルジオリピン抗体を測定した。なお、この研究は北海道医療大学倫理委員会の承認を得て行われた。

4. 研究成果

メタゲノム解析の結果、beta-2 glycoprotein I と分子相同性を有する細菌がベーチェット病患者の唾液から検出された。

また、血清中の beta-2 glycoprotein I 依存性および非依存性の抗カルジオリピン抗体は、健常者と比較してベーチェット病患者で上昇していた。本研究の結果から、抗リン脂質抗体はベーチェット病患者で上昇しており、いくつかの口腔細菌が beta-2 glycoprotein I との分子相同性を介して抗リン脂質抗体を誘導していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

〔学会発表〕(計 1件)

Mori M, Nagasawa T, Uehara O, Kato S, Sato I, Namba K, Tsutsumi M, Kitaichi N, Furuichi Y, The association of anti-phospholipid antibody with Behcet 's disease.
104th American Academy of Periodontology, October 2018.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：長澤敏行

ローマ字氏名：NAGASAWA, toshiyuki

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：90262203

研究分担者氏名：北市伸義

ローマ字氏名：KITAICHI, nobuyoshi

所属研究機関名：北海道医療大学

部局名：予防医療科学センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：40431366

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。