

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11759

研究課題名(和文)インプラント体周囲組織再生部のin situ bacteriologyの融合

研究課題名(英文)Fusion of in situ bacteriology of tissue regeneration area around implant body

研究代表者

藤島 慶 (Fujishima, Kei)

鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教

研究者番号：50553153

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)：インプラント体埋入部位における抗菌ペプチドの創傷治癒促進効果について検証を行った。口腔粘膜組織の創傷治癒には、同部の脈管形成が必要不可欠である。今回、様々な抗菌ペプチドのうち、ヒトカテリシジンペプチドLL-37に着目した。LL-37によるリンパ管新生促進効果について検証を行った結果、LL-37がリンパ管新生を誘導することが初めて明らかになった。本検証より、LL-37による創傷治癒効果の作用機序として、血管新生の誘導以外にリンパ管新生が関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インプラント治療は歯牙欠損部を補う有効な治療法の一つである。インプラント体埋入後の口腔粘膜組織の創傷治癒は、インプラント治療において極めて重要な過程である。今回、口腔粘膜組織の創傷治癒促進にヒトカテリシジンペプチドのLL-37の有効性が明らかになった。これにより更なる安全で確実なインプラント治療が期待され、口腔機能低下の抑止に繋がり、全身性への健康にも好影響を及ぼすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The effect of the antimicrobial peptide on the wound healing promotion at the implant placement site was verified. Angiogenesis is essential for wound healing of oral mucosal tissues. This time, we focused on human cathelicidin peptide LL-37 among various antibacterial peptides.

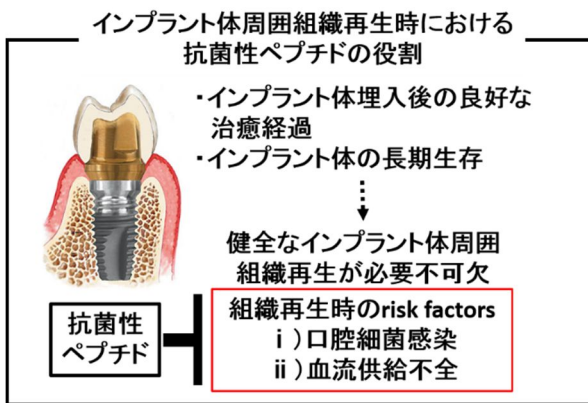
As a result of examining the lymphangiogenesis promoting effect of LL-37, it was revealed for the first time that LL-37 induces lymphangiogenesis. From this verification, it was suggested that LL-37 may be involved in lymphangiogenesis in addition to the induction of angiogenesis as a mechanism of action of the wound healing effect.

研究分野：口腔細菌学分野

キーワード：抗菌ペプチド LL37 リンパ管新生

1. 研究開始当初の背景

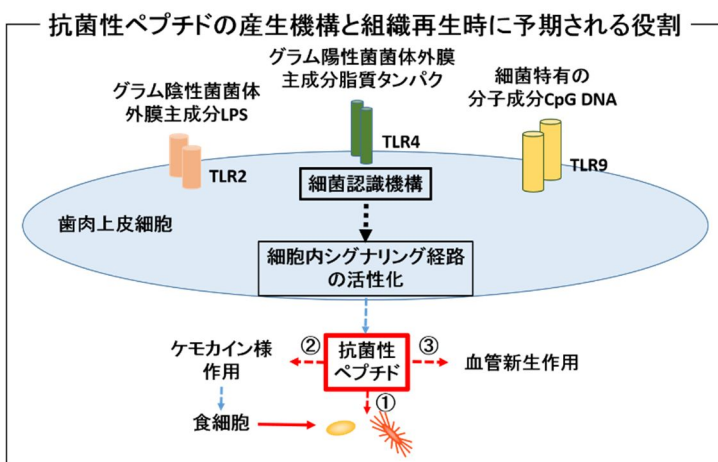
歯科インプラントは骨と結合したインプラント体が歯肉を貫通し口腔内に露出する特有な構造をとり、インプラント体周囲組織における再生不良は外科的処置後の創傷治癒不全およびインプラント周囲炎の発症に繋がる。近年上皮様細胞および線維芽細胞のインプラント体チタン表面への付着に関する報告(Clin Implant Dent Relat Res.2014 OCT;16(5):772-81 Atsuta I et.al)はなされているが、インプラント体周囲組織における組織再生について十分な検証は行われていない。インプラント体周囲組織における良好な組織再生を獲得するには、同部における口腔細菌感染抑制および同部への血流供給が必要である。そこで今回、インプラント体埋入部位における口腔細菌感染を抑制し、血流供給を促進する因子として、生体側が細菌感作時に産生する抗菌ペプチドに着目した。



本研究では、細菌感作時に産生される抗菌性ペプチドに着目し、組織再生に不可欠な血流供給をもたらす高血管新生作用を示す抗菌性ペプチドを同定し抗菌性ペプチドを用いたインプラント体周囲組織再生療法の確立を目指す。

組織再生を効果的に行うためには、特に再生部位の脈管形成が重要である。いかに効果的に脈管を誘導するかが組織再生療法のカギとなる。脈管新生を誘導する方策として、幹細胞移植法や、VEGF 等の血管新生因子の投与による方法がある。しかし、これらの方法はコストの面や安全性の面でクリアすべきハードルが高いことから、安全にかつ簡便に脈管新生を誘導する方法の開発が望まれている。

口腔内における免疫機構には自然免疫と獲得免疫が知られているが、このうち細菌感作時には自然免疫機構が働き抵抗性を示す。近年ヒトが産生する種々の先天性免疫に関与する因子の中で、抗菌ペプチドが注目されている。抗菌ペプチドの特性として、広範囲の殺菌作用、また機能ホルモンのような多面的な作用として、好中球・単球・Tリンパ球の遊走などケモカイン様の働きも知られている。さらに近年、一部の抗菌ペプチド(cathelicidin)に血管新生作用があることも報告された。抗菌ペプチドが示す上記の性質から、抗菌ペプチドの抗菌作用以外の機能として、組織再生への応用の可能性が示唆されるが、現段階で抗菌ペプチドの組織再生への効果については不明である。

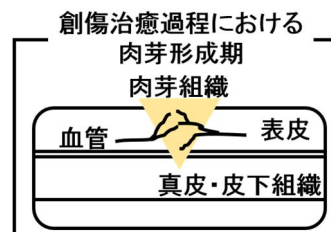


細菌感作時に産生される抗菌ペプチドの特性として、①広範囲の抗菌作用、②好中球・単球・Tリンパ球の遊走を促すケモカイン様作用、③一部抗菌ペプチドに血管新生作用が認められる。

2. 研究の目的

インプラント体埋入後の良好な治癒経過およびインプラント体の長期生存には、インプラント体周囲組織における創傷治癒促進を伴う組織再生が重要である。

インプラント体埋入後の組織再生には再生部位の脈管形成が必要不可欠である。近年、細菌感作時に産生される抗菌ペプチドが抗菌作用以外に、ケモカイン様の作用や血管新生作用を示すことが報告されているが、抗菌ペプチドの組織再生への効果については不明である。



血管新生作用という観点から抗菌性ペプチドによる創傷治癒効果の評価を行う。

本研究では、抗菌作用以外に血管新生の誘導により創傷治癒を促進させるヒトカテリジンペプチドである LL-37 に着目し、創傷治癒促進に必要なリンパ管新生について評価を行った。これまでに LL-37 によるリンパ管新生促進効果については不明であり、創傷治癒促進に必要なリンパ管新生の機序解明を目的とした。

3. 研究の方法

LL-37 のヒト皮膚リンパ管内皮細胞 (HDLEC) に対する *in vitro* でのリンパ管新生促進効果について評価を行った。評価項目として、細胞増殖、遊走、③管腔形成に与える効果について評価を行った。

また、LL-37 添加によるリンパ管新生促進効果の分子メカニズムの解明についても併せて解析を行った。

4. 研究成果

LL-37 は HDLEC に対して有意な増殖促進効果は示さなかった。その一方、LL-37 は HDLEC の遊走および管腔形成を有意に促進した。LL-37 添加により HDLEC において、ERK および Akt シグナルの活性化が認められた。さらに ERK および Akt シグナルの選択的阻害剤の前処理により、LL-37 による HDLEC の遊走、管腔形成促進効果が阻害された。さらに LL-37 による遊走、管腔形成促進作用は FPRL1 レセプターを介して誘導されることが明らかとなった。

上記検証結果より、LL-37 は HDLEC において ERK および Akt シグナルを介して遊走・管腔形成を促進することが明らかとなった。

本研究により、LL-37 がリンパ管新生を誘導することが初めて見いだされた。これにより、LL-37 による創傷治癒効果の作用機序として、血管新生の誘導以外にリンパ管新生が関与する可能性が示唆された。

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
研究分担者	西村 正宏 (Nishimura masahiro) (00294570)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	
研究分担者	石井 正和 (Isii masakazu) (00456683)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・助教 (17701)	