

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861815

研究課題名(和文)薬物性歯肉増殖症動物モデルを用いたメカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidating the mechanism of drug-induced gingival overgrowth using disease model

研究代表者

松田 真司(Matsuda, Shinji)

広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：30611321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：現在薬物性歯肉増殖症の根本的な治療法の開発が望まれている。治療法の開発のために疾患動物モデルの作製は不可欠である。本研究では絹糸結紮歯周炎マウスモデルにシクロスポリン(CsA)を腹腔内投与することで、歯肉増殖症マウスモデルを作製した。またその発症は抗菌薬の前投与で抑えられた。CsAと同じカルシニューリン阻害剤を持つタクロリムスでも同様に増殖症を発症させた。CsAの投与中止により増殖症は改善した。以上の結果から、細菌感染とカルシニューリン阻害作用がCsA誘導性の歯肉増殖症の発症に関わっていることが示唆された。今後、このマウスモデルを使用すればより詳細なメカニズムの解明が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Conventional therapy for drug-induced gingival overgrowth(DIGO) is demanded. Animal disease model is essential for developing novel therapy. In the current study we developed mouse DIGO model by which silk sutures were pre-ligated before the application of CsA. Antibiotics inhibited the initiation of CsA induced gingival overgrowth. Furthermore tacrolimus which have calcineurin inhibition activity same as CsA also induced gingival overgrowth. Cessation of CsA administration improved gingival overgrowth. In conclusion, Bacteriao infection and calcineurin activity is involved in initiation of CsA indced gingival overgrowth. In the future, it is promising that revealing the mechanisms of DIGO by using our mouse DIGO model.

研究分野：歯周治療

キーワード：薬物性歯肉増殖症 シクロスポリン マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

薬物性歯肉増殖症は、抗けいれん薬フェニトイン、カルシウム拮抗薬、免疫抑制剤シクロスポリンAを長期服用している患者に副作用として見られる歯肉増殖症である。

近年、日本は超高齢社会に突入し、さらに高齢化が進んでいる。歯科医療の現場においても、高齢者の受診数は増加傾向にあり、それに伴い上記薬剤を内服する患者も増加傾向にある。現在薬物性歯肉増殖症の治療法は歯肉切除、薬剤の変更であるが、変薬が困難な場合や切除後も再発するケースは稀ではない。このことから、薬物性歯肉増殖症の根本的な治療法の開発が望まれている。そのためにはメカニズムを詳細に解明することは不可欠である。

2. 研究の目的

薬物性歯肉増殖症のメカニズムを解明するためには、確実に薬物性歯肉増殖症を発症する動物モデルの作製が必要と考える。そこで、本研究では動物モデルの作製を行い、そのメカニズム解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 薬物性歯肉増殖症の動物モデルの作製

マウスはWT, c57BL/6 (6-8週)を用いる。絹糸を上顎第二臼歯に結紮することによって歯周炎を惹起させ、その一週間後に、シクロスポリンA (50mg/kg/day)を4週間投与した。歯肉増殖症の発症の可否を肉眼的、組織学的にその程度を評価した。歯肉の腫脹は歯冠の近遠心的幅径に対する頰側の歯肉幅径の割合 (Gingival

Overgrowth Degree) で評価した。細菌感染と歯肉増殖症の発症の関与を調べるため、歯肉増殖モデルへの抗菌薬投与群と非投与群にわけ、発症抑制の可否を肉眼的、組織学的に評価した。

(2) 薬物性歯肉増殖症モデルを用いたメカニズム解明

シクロスポリンと同じ作用を持つ、タクロリムス (FK506、5-30 mg/kg/day) 及び、異なる作用機序で免疫抑制を行うミゾリピン (30 mg/kg/day) を腹腔内投与し歯肉の腫脹を肉眼的、組織学的に評価した。またシクロスポリンの投薬中止、抗菌薬の後投与が増殖症に及ぼす影響について肉眼的、組織学的に評価した。

4. 研究成果

(1)

絹糸結紮一週間後にシクロスポリンを腹腔内投与することで、絹糸結紮のみ行ったマウスの歯肉と比較して有意にGingival Overgrowth Degreeは増加した。また肉眼所見、組織学所見で歯肉結合組織の増大が確認され、コラーゲン線維の増加が認められた。

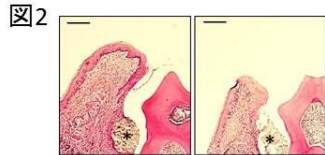
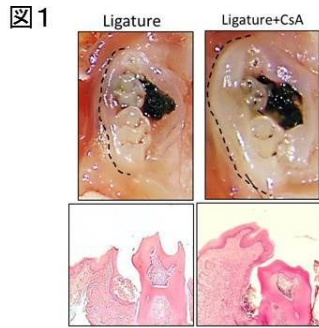
(図1)

絹糸結さつと同時に抗菌薬を投与し、シクロスポリンを投与した群では抗菌薬非投与群と比較して、歯肉の腫脹が抑えられた。(図2)

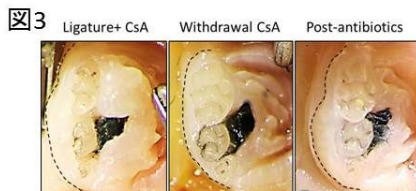
(2) タクロリムス低濃度では歯肉増殖症は発症させなかったが、高濃度では歯肉増殖症を発症させた。またミゾリピンでは増殖症は発症しなかった。

シクロスポリンの中止により、増殖症は改善したが、抗菌薬の後投与は増

殖症を改善させなかった。(図3)



左図:コントロール、右図:抗生薬



左:絹糸結さつ+CsA、中:CsA中止群、抗生薬後投与群

(考察・結論)

絹糸結紮歯周炎マウスモデルにシクロスポリンを投与することで、歯肉増殖症を発症させることができた。また抗生薬の前投与で増殖症を抑えることができたことから、細菌感染が増殖症発症に関与していることが示唆された。またタクロリムスで歯肉増殖症を発症させたが、ミゾリピンでは発症しなかったことから、免疫抑制作用ではなく、カルシニューリン阻害作用が、歯肉増殖症に関与している可能性が示唆された。

今後、本研究で作製されたモデルを使用すれば、詳細なメカニズムの解明、新規治療法の開発につながると考える。

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 0 件)

[学会発表](計 6 件)

1. 疾患モデルマウスを用いた薬物性歯肉増殖症の病態解明: 岡信愛, 松田真司, 藤田 剛, 加治屋幹人, 内田雄士, 栗原英見: 第 99 回広島大学歯学会、2015 年 11 月 8 日、広島
2. Development of Calcineurin Inhibitor Induced Gingival Hyperplasia Mice Model: 岡信愛, 松田真司, 加治屋幹人, 水野智仁, 藤田 剛, 栗原英見: 第 6 回広島カンファレンス、2015 年 10 月 23・24・25 日、広島
3. カルシニューリン阻害薬誘導性歯肉増殖症の病態解明: 岡信愛, 松田真司, 加治屋幹人, 内田雄士, 水野智仁, 藤田 剛, 栗原英見: 第 58 回秋季日本歯周病学会学術大会、2015 年 9 月 11 日・12 日・13 日、浜松
4. カルシニューリン阻害剤に誘導される歯肉増殖症の病態解明: 岡信愛, 松田真司, 加治屋幹人, 水野智仁, 藤田 剛, 栗原英見: 日本歯科保存学会 2015 年度春季学術大会(第 142 回)、2015 年 6 月 25 日・26 日、北九州
5. 薬物性歯肉増殖症のモデルマウスの確立: 岡信愛, 松田真司, 藤田 剛, 加治屋幹人, 柴 秀樹, 栗原英見: 第 62 回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会、

2014年12月4日・5日、大阪

広島大学・病院・病院助教
研究者番号：30611321

6. 疾患モデルマウスを用いた薬物性歯肉増殖症の病態解明：岡信愛，松田真司，藤田 剛，加治屋幹人，内田雄士，柴 秀樹，栗原英見：第57回秋季日本歯周病学会学術大会、2014年10月18日・19日、神戸

〔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

松田 真司 (Shinji Matsuda)