

生体内タンパク質を利用した炎症と骨の吸収制御メカニズムの解析

新潟大学 大学院医歯学総合研究科 研究准教授

前川 知樹

(お問い合わせ先) TEL: 025-227-0557 E-MAIL: maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp



研究の背景

歯周病はう蝕（むし歯）と並ぶ歯科の二大疾患のひとつです。これは、歯の周りの組織や骨が歯周病原細菌により破壊されるのが特徴で、人類で最も感染者の多い炎症性疾患です。病気が進行すると歯を支えている歯槽骨の吸収がおこり、最終的には歯が抜けてしまいます。しかし、これまでに有効な治療法はありませんでした。そこで私たちは、歯周病の発症で大きな役割をする好中球に着目して、好中球の遊走を抑制する「Del-1」というタンパク質を利用した歯周病の治療法の開発と歯周病の原因究明に取り組んでいます。

研究の成果

Del-1は主に血管壁を構成する血管内皮細胞で作られ、炎症の発生を抑えています。私たちは、Del-1が好中球の遊走を抑制する機能に加え、骨吸収を行う破骨細胞に対する新たな機能を発見しました。Del-1は破骨細胞のMac-1 受容体を介した骨吸収能を減弱させる作用、さらにインテグリンを介した前破骨細胞の分化を抑制する作用がありました（図1）。

トランスレーショナル（橋渡し）研究の一環として、歯周病に罹患したサルにDel-1を投与すると、予想通りDel-1によって炎症と骨の吸収が抑制され、歯周病が改善しました（図2）。すなわち、Del-1を投与すれば、従来の歯周病の基本的な治療法で、痛みを伴う機械的な

清掃（ブラッシング）を行わなくても、歯周病の臨床指標である歯周ポケットの深さや骨の吸収度を改善できる可能性が高いと考えられます。

今後の展望

本研究では、Del-1の好中球の遊走阻止効果と破骨細胞への直接作用により、炎症と骨の吸収を同時に抑制できることが明らかになりました。このようなユニークな機能をもつDel-1は、炎症と骨の吸収を伴うリウマチ関節炎や多発性硬化症などの治療にも応用できることが期待されます。また、Del-1は体内で自然に作られ、加齢とともに減少すると、さまざまな部位に炎症が起こることが明らかになっています。Del-1の機能を制御する機構を解明すれば、体内でDel-1を作れるように指令を出すことが可能になります。将来的には、Del-1が健康寿命を伸ばす鍵になるのではないかと期待して研究を続けています。

関連する科研費

2015年度 研究活動スタート支援 「Del-1の分子メカニズム解析に基づくKeystone細菌制御」
2016-2018年度 若手研究(A) 「内因性Del-1分子に着目した炎症制御のメカニズム解析と応用研究」

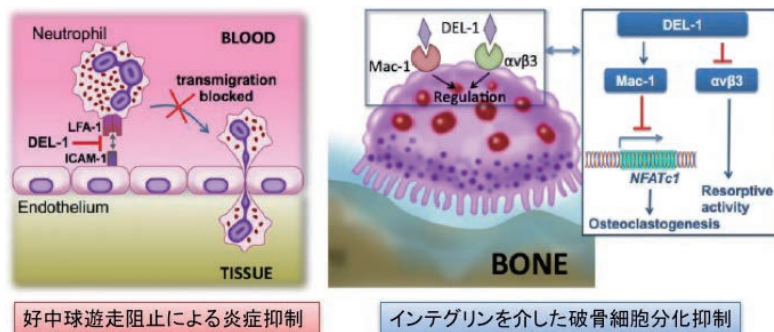


図1 Del-1の好中球遊走阻止と骨吸収抑制機能の模式図
Del-1は、好中球の血管の外への遊走を阻止する（左）とともに、好中球の2つの受容体を介して破骨細胞の分化と活性を同時に抑制する機能（右）を持つ。

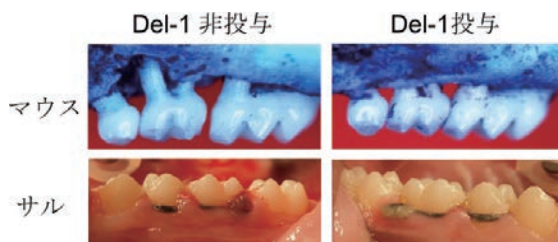


図2 Del-1による歯周病治療法の可能性の検索
Del-1をマウス（上）とサル（下）に投与すると歯周病による骨の吸収（マウスの歯の根っこが見えている）と炎症（サルの歯茎の腫れと赤み）が抑制された。