

報道機関 各位

新 潟 大 学

【研究成果】若手研究者が歯周病などの炎症性疾患の**新規治療ターゲットを発見**

- 血管が作る Del-1 分子による炎症コントロールとメカニズムを明らかに -

【研究成果のポイント】

1. 血管内皮細胞から分泌される Del-1 分子は炎症反応を抑制することに加え、骨を溶かす破骨細胞の活性化と分化も制御することを明らかにした。
2. Del-1 をサルに投与したところ、歯周炎の発症と進行が軽減された。
3. 抗炎症性代謝産物として着目されていたレゾルビン投与により増加する分子こそが Del-1 であり、Del-1 が中心となる恒常性維持メカニズムの存在が示された。
4. レゾルビン投与による Del-1 誘導法は、歯周病、多発性硬化症、強直性脊椎炎などの慢性炎症性疾患の治療基盤となる可能性が示唆された。

研究の背景

様々な病原体が様々な感染症を引き起こしますが、病態増悪の共通因子として炎症反応があります。慢性炎症の代表疾患である歯周炎は、歯肉炎症と続発する歯槽骨の破壊を特徴とし、人類史上最も多い感染症であるとされています。歯周病は歯を失う一番の事由かつ全身疾患へ波及する炎症疾患ですが、有効な治療法は確立されていません。新潟大学歯学部では、口腔に関するこれら諸課題を解決する「ミッションの再定義」を掲げ、高度口腔機能教育研究センター（センター長・学部長 前田健康 教授）を設立しました。新大歯学部では同センターを軸に据え、優れた若手が独自のアイデアで研究できる組織改革を行っています。その初めての成果として、前川知樹 助教が米国ペンシルベニア大学 Hajishengallis George 教授、独国ドレスデン工科大学 Chavakis Triantafyllos 教授との日欧米国際共同研究を行い、Del-1 が炎症反応を抑制するメカニズムと歯周病モデルにおける Del-1 の骨破壊への影響を明らかにしました。

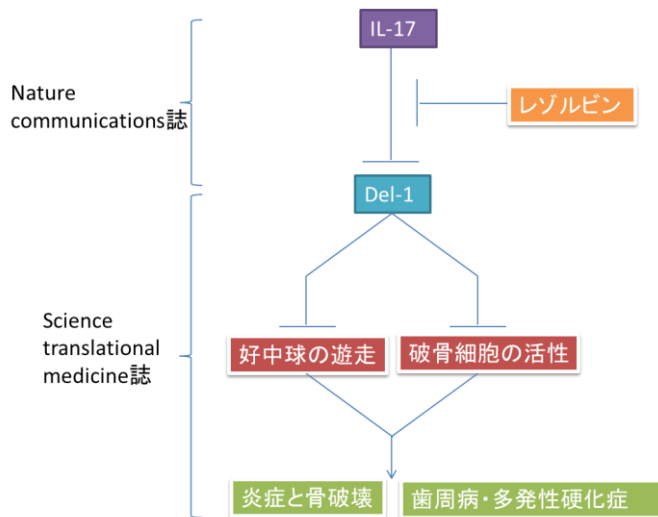
研究の概要

Del-1 は、血管内皮細胞が主に産生し、粘膜や中枢神経系の炎症と好中球の遊走を制御しています。Science Translational Medicine 誌掲載研究では、Del-1 が破骨細胞とその前駆細胞表層の Mac-1 受容体に作働し、破骨細胞の骨吸収活性を減弱することと、前駆細胞からの分化を抑制することを明らかにしました。続いて、Del-1 を歯周炎のサル歯肉に投与したところ、患部組織の炎症を抑えたことに加え、破骨細胞の数を減らすことにも成功しました。さらに、歯周病の進行指標である歯肉ポケット深さや骨吸収指数もそれぞれ改善させることができました。これらの結果は、ヒトの血管に備わる分子を用いて、歯周炎を治療できる可能性を示しています。

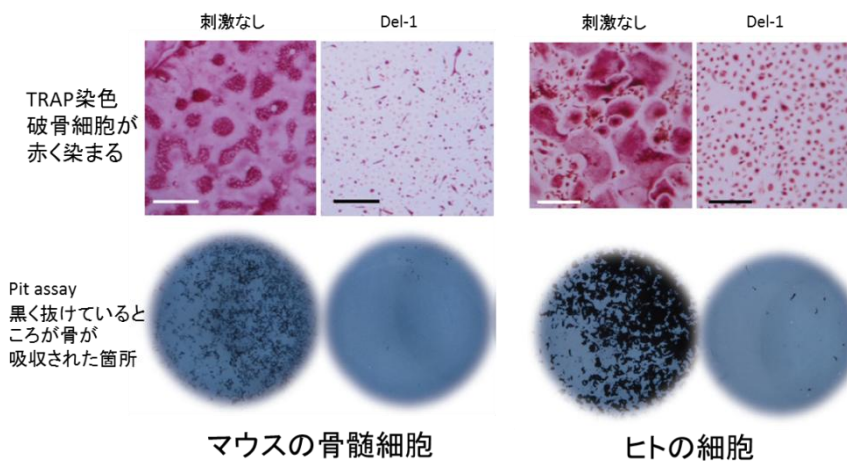
そこで次に、治療標的の炎症部位へ Del-1 を効率よく誘導させる方法を調べました。前川助教は、炎症組織では Del-1 がほとんど産生されていないことに着目しました。炎症が進むと、サイトカイン IL-17 が多量に産生され、転写因子 C/EBP β を介して Del-1 産生が制御されることを見出しました。さらに、抗炎症性代謝産物として知られていたレゾルビンは、この IL-17 を抑制することで Del-1 の産生経路を解放し炎症抑制効果を発揮すること、すなわち、レゾルビンの炎症部位への投与が Del-1 を介した患部炎症の寛解に効果的であることを示しました (Nature Communications 誌掲載研究)。

今後の展望

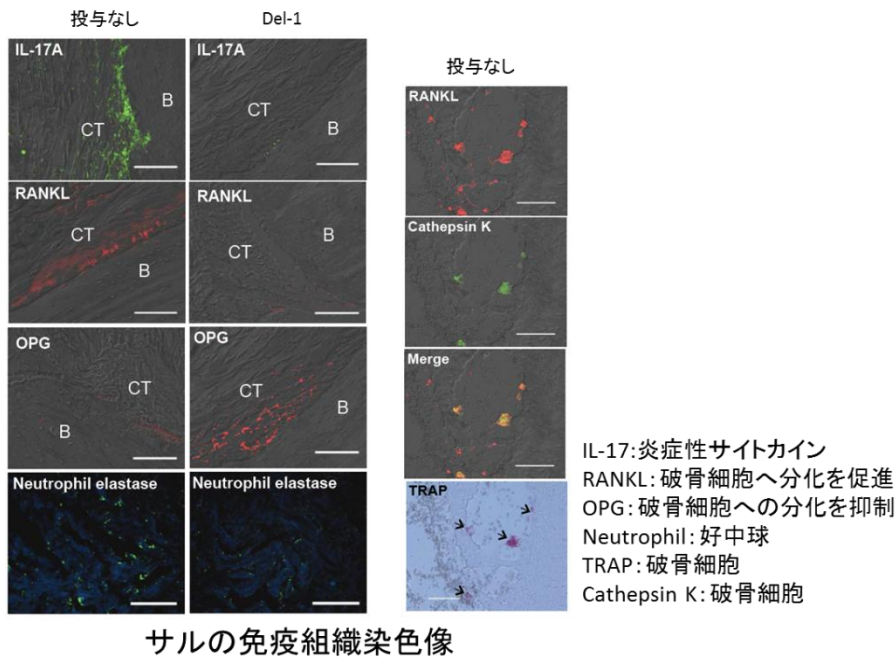
今後は、歯周炎を含む炎症性疾患に対して、Del-1 やレゾルビン等のヒト由来分子をコントロールすることで治療に繋げる将来展望を検索していきます。



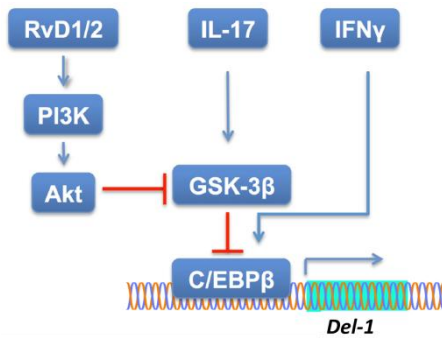
参考図 1 : Del-1 の制御と効果の模式図



参考図 2 : Del-1 による破骨細胞への分化抑制



参考図 3 : Del-1 による好中球の遊走と破骨細胞抑制効果 - サルの組織 -



参考図 4 : Del-1 の制御メカニズム

研究結果の公表

これらの研究成果は、2015年9月のNature Communications誌 (IMPACT FACTOR 11.470) と2015年9月のNature Communications誌 (IMPACT FACTOR 11.470) 2015年10月のScience Translational Medicine誌 (IMPACT FACTOR 15.843) に掲載されました。

【お問合せ】

新潟大学大学院医歯学総合研究科

高度口腔機能教育研究センター

助教 前川知樹

TEL: 025-227-2842

E-mail: maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp