

平成 30 年 12 月 17 日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

**歯周病の細菌がマスト細胞と協調して
歯ぐきの粘膜バリアを破壊することを発見**
- 歯周病における慢性炎症の予防・治療に期待 -

【発表のポイント】

- 歯周病は、歯周病原細菌による慢性炎症を特徴とする感染症です。慢性炎症が長く続くと歯の周りの組織は破壊され、歯の喪失に至ります。
- 私たちの研究グループは、歯周病原細菌の感染によりヒトマスト細胞からインターロイキン-31 という炎症物質が産生されることを発見しました。
- さらに、インターロイキン-31 は歯ぐきの粘膜を維持する粘膜バリアを破壊し、歯周病原細菌の感染を悪化させることを発見しました。
- 本研究成果は、歯周病において歯周病原細菌が歯ぐきの粘膜バリアを突破することで、慢性炎症が引き起こされる可能性を初めて解明したものです。今後、歯周病における慢性炎症のコントロールを目的とした予防・治療への展開が期待されます。

【研究成果の概要】

東北大学大学院歯学研究科・口腔分子制御学分野の多田浩之（ただ ひろゆき）講師と口腔診断学分野の西岡貴志（にしおか たかし）助教の研究グループは、最も強力な歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis*（ポルフィロモナス・ジンジバリス）に感染すると、歯ぐきのマスト細胞からインターロイキン-31 という炎症物質が産生されることを発見しました。さらに、このインターロイキン-31 は、歯ぐきを維持する上皮細胞同士の粘膜バリアを破壊し、歯周病の悪化に関わることを発見しました。この研究成果は、米国科学誌 *Cellular Microbiology*（セルラー マイクロバイオロジー）の 2018 年 11 月 13 日付オンライン速報版に掲載されました。また、本研究成果が同誌の表紙を飾ることが決まりました。

【研究の背景】

歯周病は歯周病関連細菌による感染症であり、*Porphyromonas gingivalis*（ポルフィロモナス・ジンジバリス）は歯周病の進行に大きく関わる最も強力な歯周病原細菌です。歯周病が進行すると歯の周りを構成する歯周組織が破壊され、歯の喪失に至ります。この歯周組織の破壊をもたらすのは、歯周病原細菌により引き起こされる慢性炎症であり、*P. gingivalis*は歯周炎の慢性化に深く関与することが示唆されています。

マスト細胞は粘膜や皮膚に存在する免疫細胞の一種であり、粘膜での感染の防御に役立っていますが、一方で関節リウマチなど慢性炎症を特徴とする病気を悪化させることが知られています。歯周病に罹患すると、炎症を起こしている歯周組織にマスト細胞が集積することは示されていましたが、マスト細胞が歯周病の進行にどのように関わっているかはこれまで明らかにされていませんでした。

そこで私たちは、*P. gingivalis*による歯周炎マウスモデルを用いた実験を行い、口腔に *P. gingivalis* を感染させると歯肉のインターロイキン(IL)-31 mRNA 発現が著明に亢進することを発見しました。それに対して、マスト細胞欠損マウスでは、*P. gingivalis* 感染による歯肉の IL-31 mRNA 発現に変化はみられなかったことから、*P. gingivalis* による歯肉の IL-31 発現上昇にはマスト細胞が関与する可能性が示唆されました。

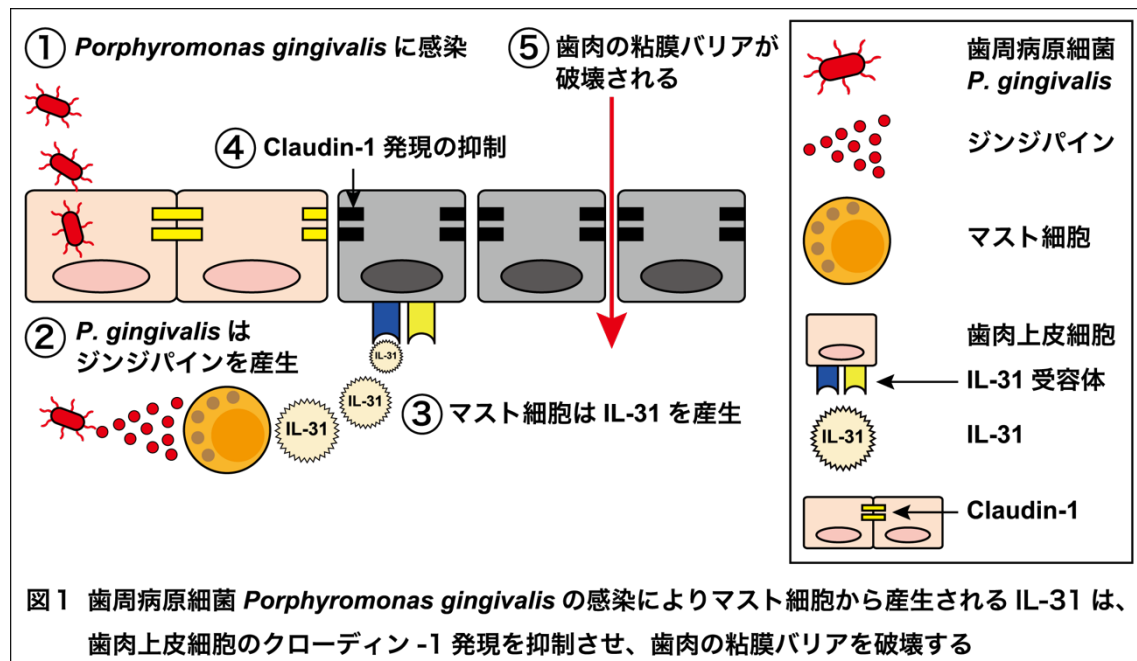
次に、*P. gingivalis* の感染によりマスト細胞から IL-31 が産生されるメカニズムについて、ヒトマスト細胞株に *P. gingivalis* W83 株を感染させて検討したところ、著明に IL-31 が産生されることを発見しました。*P. gingivalis* はシステインプロテアーゼであるジンジパインを産生することで、宿主細胞に多様な病原性を示すことが明らかにされています。そこで、*P. gingivalis* によるマスト細胞の IL-31 産生誘導が、ジンジパインにより担われる可能性を検討しました。ジンジパインを欠損する *P. gingivalis* を用いて検討したところ、マスト細胞の IL-31 産生は完全に消失したことから、*P. gingivalis* が産生するジンジパインがマスト細胞の IL-31 産生を誘導することが明らかになりました。

口腔の粘膜は、上皮細胞による角質層とタイトジャンクションの二つのバリアによって病原微生物の侵入を阻止しており、クロードイン-1 は歯肉におけるタイトジャンクションを構成する重要な役割を担っています。私たちは、*P. gingivalis* の感染によりマスト細胞から産生された IL-31 は、歯肉上皮細胞のクロードイン-1 発現を抑制させることを見出しました。

【研究成果の意義】

本研究の成果から、歯周病原細菌 *P. gingivalis* はマスト細胞から IL-31 産生を誘導し、歯肉上皮細胞のクローディン-1 発現を抑制させることで、歯肉の粘膜バリア構築を阻害することを明らかにしました(図 1)。この歯肉粘膜バリアの破綻は、歯周炎の慢性化に関わる可能性が想定されます。歯周病における慢性炎症は歯の喪失の原因となることから、慢性炎症のコントロールを目的とした予防・治療法の開発が期待されます。

なお、本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金と武田科学振興財団の助成を受けて行われました。



【発表論文】

掲載誌: Cellular Microbiology

DOI: 10.1111/cmi.12972

<https://doi.org/10.1111/cmi.12972>

論文: *Porphyromonas gingivalis* induces the production of interleukin-31 by human mast cells, resulting in dysfunction of the gingival epithelial barrier
Hiroyuki Tada, Takashi Nishioka, Aya Takase, Kento Numazaki, Kanan Bando, Kenji Matsushita

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東北大学大学院歯学研究科

口腔分子制御学分野

講師 多田 浩之 (ただ ひろゆき)

TEL: 022-717-8306

E-mail: htada@tohoku.ac.jp

<報道に関すること>

東北大学大学院歯学研究科

総務係

TEL: 022-717-8244

E-mail: den-syom@tohoku.ac.jp