

2022年5月19日

新潟大学

## 新たな歯周病重症化メカニズムを解明 — 歯周病治療法の開発につながる可能性 —

新潟大学大学院医歯学総合研究科(歯学系)の日吉巧助教, 土門久哲准教授, 寺尾豊教授らの研究グループは, 歯周病になった組織中で増加することが知られるタンパク質分解酵素が, 歯周病の重症化を引き起こすメカニズムを明らかにしました。さらに, 同タンパク質分解酵素を阻害する薬剤により, 歯周病の重症化を抑制できることを突き止めました。本研究を基盤とし, 新しい歯周病治療法の開発につながる可能性が考えられます。

本研究成果は, 2022年5月17日, *Scientific Reports* 誌に電子公開されました。

### 【本研究成果のポイント】

- 歯周病になると, 歯周組織に大量の好中球(免疫細胞)が集まる。
- 次に, 好中球が持つタンパク質分解酵素であるエラスターゼが増加する。
- エラスターゼは, 細胞同士を接着する分子を分解することで, 歯周病を重症化させる。
- 歯周病マウスにエラスターゼを阻害する薬剤を用いることで, 歯を支える骨が溶けるのを防ぐことに成功した。
- エラスターゼをターゲットとした, 新たな歯周病治療につながる可能性が示唆された。

### I. 研究の背景

歯周病は, 口の中の細菌感染が原因で起こる病気であり, 日本の中高年の多くが発症している国民病の一つです。また, 歯周病が重症化すると, 歯を支える骨が溶けてしまうため, 日本において歯を失う一番の原因になっています。さらに, 歯周病は誤嚥性肺炎や心疾患, 糖尿病など様々な全身疾患を悪化させることが報告されています。そのため, 歯周病を治療し, 自らの歯を健康に守ることは, 国民の健康にとって重要な意義があります。

### II. 研究の概要と成果

歯周組織に細菌が感染すると, 免疫細胞である好中球が集まり, 細菌を取り込んで分解します。好中球が持つエラスターゼと呼ばれるタンパク質分解酵素は, 細菌などの異物を分解することで, 体を守る働きを持ちます。一方で, 歯周組織中のエラスターゼ量が多い患者では, より重度の歯周病を発症することが報告されていました。しかし, エラスターゼが歯周炎を重症化するメカニズムは, これまでに明らかになっていませんでした。

本研究では, 初めに, 細胞同士をぴったりと接着し, 細菌の侵入を防ぐ役割を持つ【細胞接着分子】に対しエラスターゼが与える影響を解析しました。その結果, エラスターゼは, 細胞接着分子を分解することが明らかになりました(図1)。さらに, エラスターゼを作用させた歯肉上皮細胞層は, 細胞同士の接着が破壊され, 剥離することがわかりました(図2)。

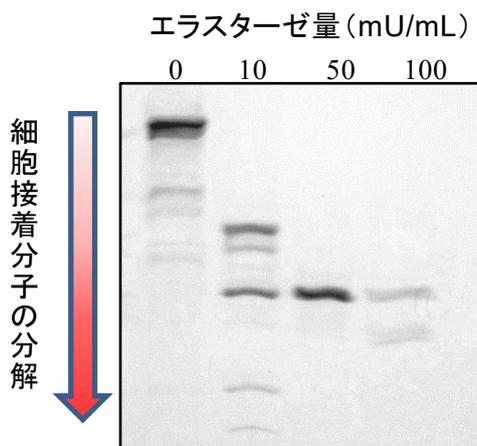


図1. エラスターゼによる細胞接着分子（黒バンド）の分解作用

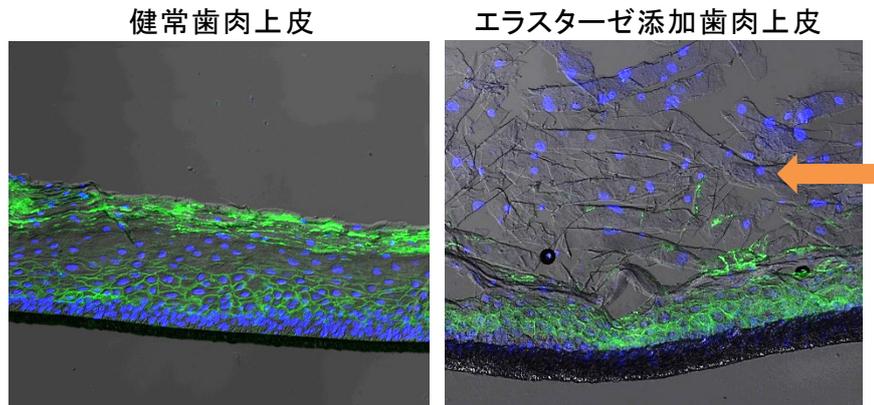
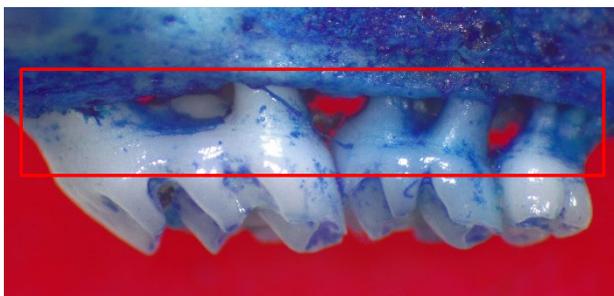


図2. 歯肉上皮における細胞接着分子の分解（緑）と上皮層の剥離作用

← : 剥離した上皮細胞

続いて、歯周病を引き起こしたマウスに、エラスターゼを阻害する薬剤を投与しました。その結果、歯を支える骨が溶けることが抑制されました(図3)。

歯周病マウス+食塩水



歯周病マウス+エラスターゼ阻害剤

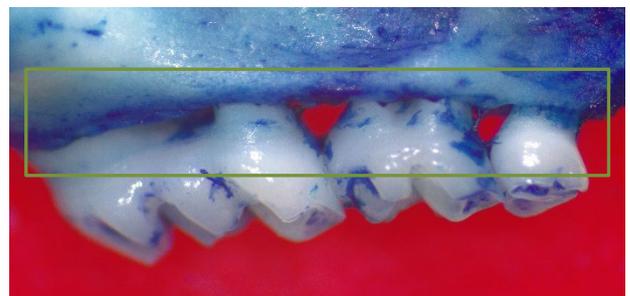


図3. 歯周病マウスにエラスターゼ阻害剤を投与した際の骨吸収抑制作用

以上の結果から、本来細菌の感染から体を守るために働くエラスターゼが、細菌の侵入を防ぐ歯肉上皮層を破壊することで、歯周病を重症化することが明らかになりました。さらに、エラスターゼの働きを阻害することで、歯周病の重症化を防げる可能性が示唆されました。

### Ⅲ. 今後の展開

現在の歯科治療は、歯周病原菌の制御に焦点を当てた治療が行われています。本研究は、ヒトがもともと持つエラスターゼをターゲットとした、全く新しい歯周病治療の開発につながる可能性があります。また、歯周病治療では抗生物質を使用することがありますが、抗生物質の乱用は、世界的な問題である「薬の効かない耐性菌」を生み出す危険性があります。エラスターゼを標的とした治療は、耐性菌を生み出す心配がない点に強みを持ちます。本実験で使用したエラスターゼ阻害剤は、すでに臨床の現場で使用されている安全性の高いものであるため、歯周病治療への積極的な応用を見据え、今後も研究を行う予定です。

## V. 研究成果の公表

本研究成果は、2022年5月17日、Scientific Reports 誌に掲載されました。

論文タイトル: Neutrophil elastase aggravates periodontitis by disrupting gingival epithelial barrier via cleaving cell adhesion molecules

著者: Takumi Hiyoshi, Hisanori Domon, Tomoki Maekawa, Hikaru Tamura, Toshihito Isono, Satoru Hirayama, Karin Sasagawa, Fumio Takizawa, Koichi Tabeta, Yutaka Terao

doi: 10.1038/s41598-022-12358-3

### 本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科(歯学系)

微生物感染症学分野

教授 寺尾豊(てらお ゆたか)

E-mail: terao@dent.niigata-u.ac.jp