

# 論文内容要旨

ヒト歯周炎歯肉を用いたhBD-2およびIL-1 $\beta$ 発現と歯周炎の重症度との関連についての研究

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

環境病理学講座 清水 智子

(指導： 槻木 恵一)

## 論文内容要旨

歯肉溝上皮および歯肉外縁上皮の扁平上皮細胞には、細菌や炎症性サイトカインの刺激によって様々な自然免疫応答が認められる。特に human  $\beta$ -defensin-2 (以下、hBD-2)は、抗菌性を示すペプチドであり初期防御に関与する。申請者らはこれまでに hBD-2 に注目し、歯周病の発病に関与する *Porphyromonas gingivalis*により刺激後 2 時間で hBD-2 が発現することについて、ヒト歯肉組織を免疫不全マウスに移植した *in vivo* モデルを用いた検討で明らかにしてきた。しかしながら、歯周病の重症度の違いがどのように hBD-2 の発現に影響しているかは明らかにされていない。

そこで、ヒト歯肉組織の 3 次元構築が保持された *in vivo* モデルを用いてヒト歯肉組織の *P. gingivalis* 感染に対する反応を解析し、hBD-2 および Interleukin-1 $\beta$  (以下、IL-1 $\beta$ ) の発現動態と歯周炎の重症度との関連について検討を行った。

本研究に用いた歯肉は、神奈川歯科大学附属横浜クリニックを受診し、歯周外科手術または抜歯術を行った軽・中等度慢性歯周炎患者 21 名、重度慢性歯周炎患者 19 名より歯肉を採取した。なお、本研究は神奈川歯科大学倫理委員会の承認を得た(第 183 番 20120301)。患者より採取した移植歯肉を 3×2 mm サイズにトリミングし、オスのヌードマウス 8 週齢の背中側に皮膚弁を形成して歯肉を移植した。組織が生着するまで 2 週間おき、*P. gingivalis* を歯肉移植部の皮下に接種し、ヒト歯肉組織に対して細菌感染を起こさせた。また、control として BHI 液体培地を同様に皮下接種した。2 時間細菌曝露させた後にサンプリングを行い、real-time PCR を用いて hBD-2、IL-1 $\beta$  の mRNA 発現を解析した。統計学的分析は、感染群と control (非感染) 群の差を Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて比較した。さらに、hBD-2 と IL-1 $\beta$  の関連を Spearman の順位相関検定、歯周病の重症度と hBD-2 および IL-1 $\beta$  の発現パターンの関係を Fisher の直接確率法を用いて分析・検討した。

軽・中等度慢性歯周炎において、*P. gingivalis* 感染群では hBD-2 の発現が有意に増加 ( $p=0.001$ ) したが、重度慢性歯周炎では有意な増加を認めなかった。IL-1 $\beta$  発現は軽・中等度慢性歯周炎、重度慢性歯周炎ともに *P. gingivalis* 感染群で有意な差を認めなかった。軽・中等度慢性歯周炎において hBD-2 と IL-1 $\beta$  は中程度の相関関係 ( $r=0.508$ ,  $p<0.05$ ) を認めたが、重度慢性歯周炎では相関を認めなかった。また、歯周病の重症度と発現パターンの分析より、軽・中等度慢性歯周炎において hBD-2 と IL-1 $\beta$  発現がともに増加したが、重度慢性歯周炎では hBD-2 と IL-1 $\beta$  発現がともに減少した。

これらの結果より、慢性歯周炎の重症度の違いにより hBD-2 の初期における発現動態が異なることが示唆され、IL-1 $\beta$  の発現と相関して歯周炎の進行に関与している可能性が考えられた。