



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

平成30年3月22日

岡山大学

抜歯後の骨治癒を促進し炎症反応を制御する分子を発見

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の青柳浩明大学院生、山城圭介助教、高柴正悟教授（歯周病態学分野）と西堀正洋教授（薬理学）の研究グループは、抜歯後の骨治癒に炎症メディエーター^{※1}であるたんぱく質「HMGB1（High Mobility Group Box 1）」^{※2}が関与していることを明らかにしました。本研究成果は1月27日、英国の科学雑誌「*Journal of Cellular Biochemistry*」に掲載されました。

本研究グループは、抜歯後の周囲組織からHMGB1が分泌されることに着目。その働きを阻害する抗HMGB1抗体^{※3}をマウスに投与して、抜歯後の治癒への影響を確認しました。その結果、抗体を投与すると、歯肉上皮細胞と周囲の炎症性細胞ではHMGB1の核外への移行が阻害され、抜歯後初期の炎症が抑制されました。その影響によって、抜歯窩^{※4}での血管や骨の新生が遅延して、抜歯後の骨治癒が遅延しました。これらのことから、抜歯後の骨治癒に必要な炎症反応をHMGB1分子が制御していることが明らかになりました。今後の治療薬への応用が期待されます。

<キーワード>

HMGB1 / 炎症 / 骨治癒

<本研究成果のポイント>

- ・ 抗HMGB1抗体投与によって、抜歯窩の初期の炎症は抑制された
- ・ その結果、マクロファージおよび血管内皮細胞の抜歯窩への集積が減少した
- ・ そのため、破骨細胞と骨芽細胞の活性が減少し、骨の治癒が遅延した

<業績>

青柳大学院生らの研究グループは、抗HMGB1抗体を投与した抜歯モデルマウスを用いて、抜歯窩周囲組織から分泌されるHMGB1が、抜歯後の初期炎症の程度や炎症細胞の集積に深く関わることを明らかにしました。すなわち、抜歯後には周囲の歯肉上皮細胞や集積した炎症性細胞から分泌されるHMGB1がマクロファージや血管内皮細胞などの遊走を促進し、その結果、血管新生および新生骨造成の促進に深く関わることをわかりました。



PRESS RELEASE

<背景>

High mobility group box 1 (HMGB1) は、真核生物に存在する分子量 30 kDa の非ヒストン DNA 結合タンパク質であり、クロマチン構造変換因子として機能し、転写制御および DNA の修復に関与します。一方、HMGB1 は、組織の損傷や壊死によって細胞外へ分泌された場合、炎症性サイトカイン遺伝子の発現を増強する炎症メディエーターとして機能することも知られています。

近年、HMGB1 は損傷を受けた組織の創傷治癒過程において組織の再生を促進するとの報告があり、特に、軟骨内骨化様式の治癒過程を示す骨折モデルマウスにおいてもその作用が報告されています。しかし、抜歯窩の治癒過程などの膜内骨化様式の治癒過程において、HMGB1 がどのように影響を及ぼすのか、またその詳細なメカニズムは未だ明らかになっていませんでした。

青柳大学院生らは、抜歯後に周囲組織から分泌された HMGB1 が初期の急性炎症を誘導し、創傷治癒に関与する免疫細胞の遊走を制御することによって、治癒を促進するのではと仮説を立てました。そこで本研究では抜歯モデルマウスに抗 HMGB1 抗体を投与することにより、抜歯窩創傷治癒の過程を組織学的に解析しました。

<見込まれる成果>

HMGB1 が誘導する初期炎症をコントロールすることができれば、治癒を促進することによる新たな再生医療につながる可能性が示唆されます。将来的に抜歯後の骨治癒に関する新規治療法開発につながることを期待されます。

<論文情報等>

論文名 : HMGB1-induced inflammatory response promotes bone healing in murine tooth extraction socket.

掲載誌 : *Journal of Cellular Biochemistry*

著者 : Hiroaki Aoyagi, Keisuke Yamashiro, Chiaki-Hirata Yoshihara, Hidetaka Ideguchi, Mutsuyo Yamasaki, Mari Kawamura, Tadashi Yamamoto, Shinsuke Kochi, Hidenori Wake, Masahiro Nishibori, Shogo Takashiba

D O I : 10.1002/jcb.26710

Homepage : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.26710/abstract;jsessionid=B4D84E36EC3C504E40127E9574FEAB8B.f03t03>

PRESS RELEASE

<研究成果の内容>

1. 抜歯周囲組織における HMGB1 の動態

HMGB1 は、非抜歯群（健常群）では、歯肉上皮細胞の核内に局在していた（図 1 B, C）。抜歯後 1 日目の対照抗体群の抜歯窩組織では、歯肉上皮細胞と炎症性細胞の核内よりも細胞質内さらには細胞外に存在していた（図 1 E, F, G, H）。しかし、抗 HMGB1 抗体群の抜歯窩組織では、歯肉上皮細胞と炎症性細胞の核内に局在したままであった（図 1 J, K, L, M）。

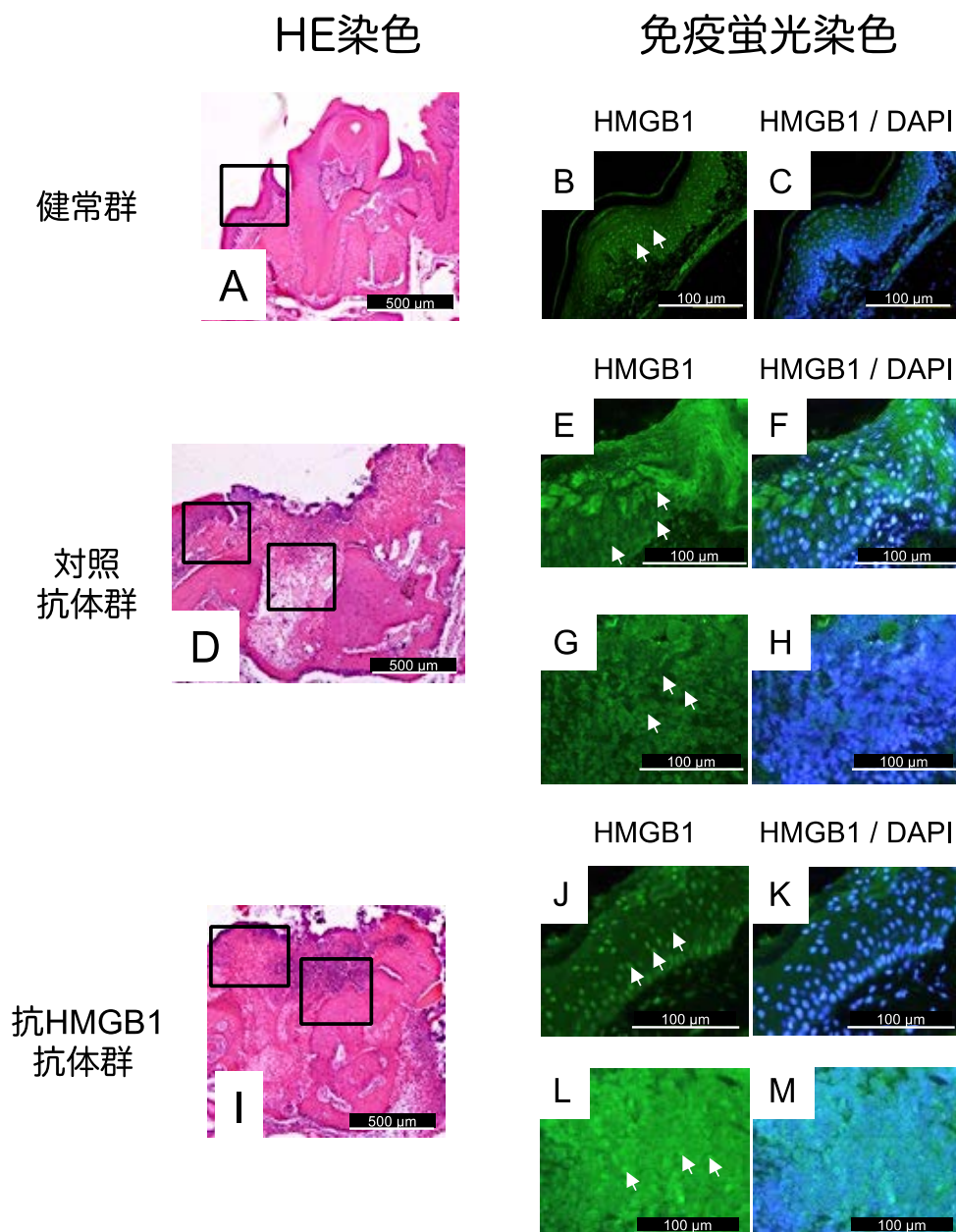


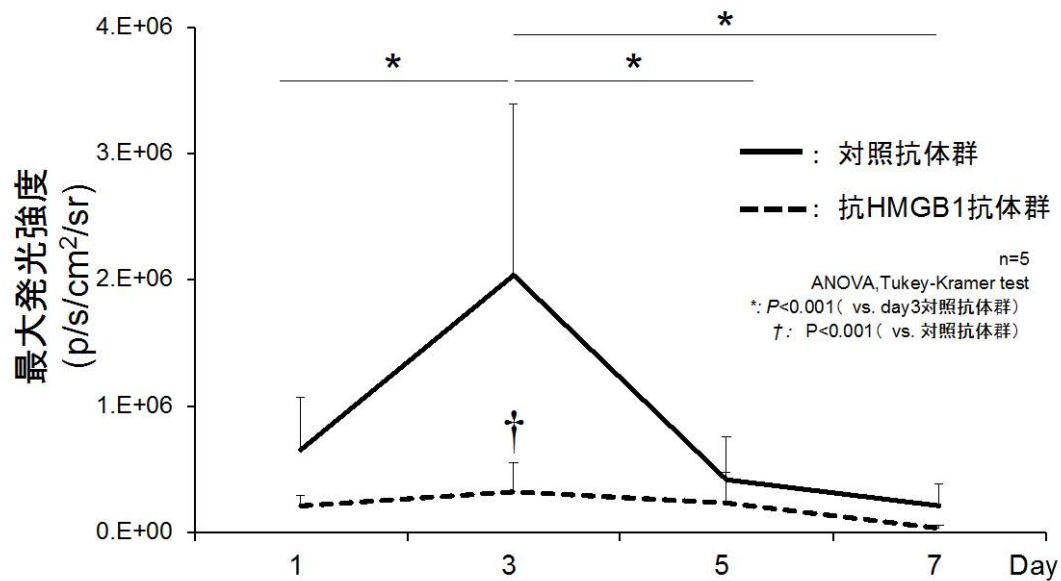
図1 抜歯窩周囲組織におけるHMGB1の動態

PRESS RELEASE

2. 抜歯窩周囲組織における抗 HMGB1 抗体の抗炎症効果

抜歯窩組織において好中球の殺菌能に関係するミエロペルオキシダーゼ (MPO) の活性を調べて、初期の炎症度を調べた。その結果、抗 HMGB1 抗体群の値は、対照抗体群と比較して、抜歯後 3 日目に有意に低かった。しかし、抜歯後 1, 5, 7 日目では差がなかった (図 2 A, B)。すなわち、抗 HMGB1 抗体の投与によって抜歯後の初期の炎症が抑制されたことが明らかとなった。

(A)



(B)

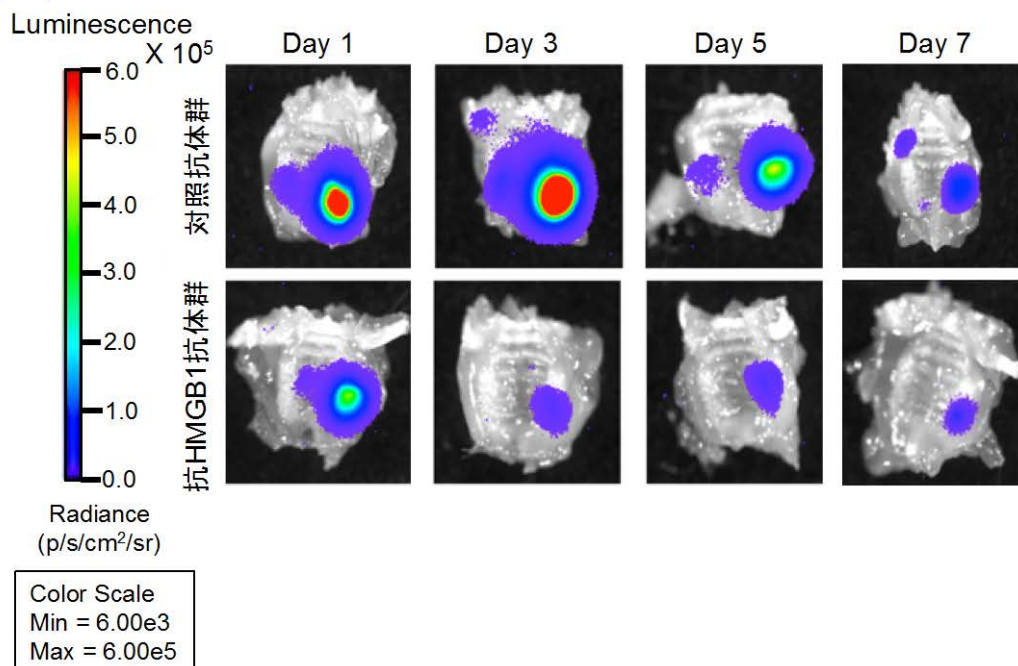


図2 抜歯窩周囲組織における抗HMGB1抗体の抗炎症効果



PRESS RELEASE

3. 抗 HMGB1 抗体投与が抜歯窩の新生歯槽骨に及ぼす影響

抜歯後 7 日目に新生歯槽骨の面積を調べた。その結果、抗 HMGB1 抗体群では、対照抗体群と比較して、新生歯槽骨の面積が有意に少なかった（図 3 A, B）。

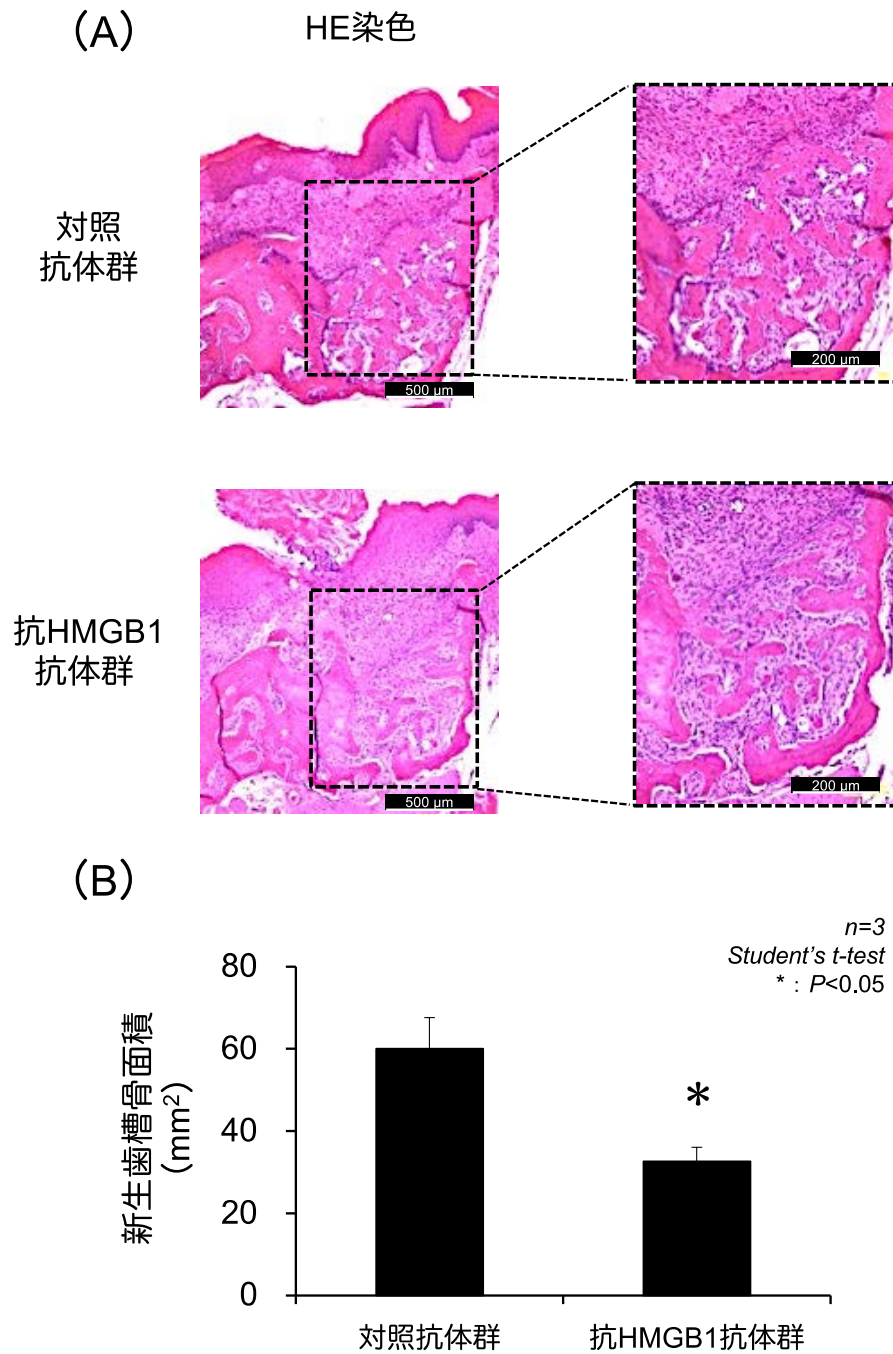


図3 抗HMGB1抗体投与が抜歯窩の新生歯槽骨に及ぼす影響



PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

[1] 炎症メディエーター

損傷した組織および炎症部位に浸潤した白血球、肥満細胞、そしてマクロファージなどの免疫担当細胞から放出される生理活性物質。

[2] HMGB1

High mobility group box-1 (HMGB1)は、真核生物に存在する分子量 30 kDa の非ヒストン DNA 結合タンパク質であり、クロマチン構造変換因子として機能し、転写制御および DNA の修復に関与する。一方、細胞・組織障害に応じて細胞外に放出された HMGB1 は、多様な炎症メディエーターとして機能すると考えられている。

[3] 抗 HMGB1 抗体

標的タンパク質（ここでは HMGB1）に結合し、その機能を抑制するタンパク質。

[4] 抜歯窩

歯を抜いた後の傷跡のこと。

<研究資金>

本研究は独立行政法人日本学術振興会（JSPS）の科学研究費助成事業（若手 B・JP16K20670、研究代表：山城圭介）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（平成 27 年度）橋渡し研究加速ネットワークプログラム・シーズ B「抗 HMGB1 ヒト化抗体による脊髄損傷と神経因性疼痛の治療」（代表研究者：西堀正洋）の助成を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

歯周病態学分野

助教 山城 圭介

（電話番号）086-235-6678

（FAX 番号）086-235-6679

（メール）yamash-k@cc.okayama-u.ac.jp