



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

## 歯周炎進行のメカニズムの一端を解明 ～歯周炎による骨吸収が抗 HMGB1 抗体投与により抑制～

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の平田千暁医員（当時）、山城圭介助教、高柴正悟教授（以上、歯周病態学分野）と西堀正洋教授（薬理学分野）の研究グループは、歯周炎の進行に炎症メディエーター<sup>※1</sup>である HMGB1（High Mobility Group Box 1）<sup>※2</sup>が関与していることを明らかにしました。本研究成果は3月12日、米国の科学雑誌「*Infection and Immunity*」に掲載されました。

本研究グループは、炎症刺激によって歯肉上皮細胞やマクロファージ様細胞<sup>※3</sup>から HMGB1 が分泌されることに着目し、その働きを阻害する抗 HMGB1 抗体<sup>※4</sup>を歯周炎モデルマウスに投与して、歯周炎による骨吸収の影響を確認しました。その結果、抗体を投与すると、歯肉上皮細胞では HMGB1 の核外への移行が阻害され、歯周炎による炎症が抑制されました。また、好中球<sup>※5</sup>の遊走度と炎症性サイトカインの産生量も減少し、その結果、歯周炎による骨吸収量が減少しました。以上のことから、歯周炎の進行に HMGB1 が関与していることが明らかとなりました。今後は、HMGB1 を阻害する抗炎症剤など治療薬への応用が期待されます。

### <キーワード>

HMGB1 / 炎症 / 歯周炎

### <本研究成果のポイント>

- ・炎症刺激によって、歯肉上皮細胞やマクロファージ様細胞から、HMGB1 が産生される。
- ・歯周炎モデルマウスに抗 HMGB1 抗体を投与すると、歯周炎による炎症は抑制される。
- ・その結果、好中球の遊走度や IL-1 $\beta$ <sup>※6</sup>の産生量などが抑制される。
- ・そのため、歯周炎による骨吸収が抑制される。

### <業績>

平田医員らの研究グループは、抗 HMGB1 抗体を投与した歯周炎モデルマウスを用いて、歯周組織から分泌される HMGB1 が歯周炎の進行に深く関与することを明らかとしました。すなわち、歯周炎が生じることで歯肉上皮細胞やマクロファージから HMGB1 が分泌され、この HMGB1 が好中球の遊走や炎症性サイトカインの産生を促進し、その結果、骨吸収が生じることが明らかとなりました。



## PRESS RELEASE

### <背景>

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 は脳挫傷や敗血症などの急性炎症や、関節リウマチなどの慢性炎症にも関与することが報告されています。慢性炎症の一つである歯周病にも HMGB1 の関与が示唆されていましたが、HMGB1 が歯周炎の進行にどのように影響を及ぼすか、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。

平田医員らは、歯周炎によって歯肉上皮細胞やマクロファージから HMGB1 が分泌され、分泌された HMGB1 が他の炎症性サイトカインの産生を促すことで炎症が遷延化するのではないかと、仮説を立てました。そこで本研究では、1) 培養歯肉上皮細胞と培養マクロファージ様細胞に炎症刺激を加えることで HMGB1 が分泌され、他の炎症性サイトカインの産生を促すのか、2) 歯周炎モデルマウスに抗 HMGB1 抗体を投与すると、歯周炎が抑制され骨吸収量が低下するのかを、それぞれ ELISA 法<sup>※7</sup>と組織学的手法を用いて解析しました。

### <見込まれる成果>

HMGB1 が誘導する炎症をコントロールすることができれば、歯周炎の進行を抑制することが可能になると考えられます。新たな抗炎症剤の開発に貢献できる可能性があります。また、歯周炎の進行の程度を HMGB1 の産生量で測定する、新規の歯周病検査法の開発に貢献できる可能性があります。

### <論文情報等>

- 論文名 : Anti-HMGB1 neutralizing antibody attenuates periodontal inflammation and bone resorption in a murine periodontitis model
- 掲載誌 : *Infection and Immunity*
- 著者 : Chiaki Yoshihara-Hirata, Keisuke Yamashiro, Tadashi Yamamoto, Hiroaki Aoyagi, Hidetaka Ideguchi, Mari Kawamura, Risa Suzuki, Mitsuaki Ono, Hidenori Wake, Masahiro Nishibori, Shogo Takashiba
- DOI : 10.1128/IAI.00111-18.

## PRESS RELEASE

### <研究成果の内容>

#### 1. 抗HMGB1抗体投与によるHMGB1核外移行の抑制

健常群ではHMGB1は歯肉上皮の核内に局在する(図1G)。歯周炎が生じるとHMGB1は核外へ移行するが(図1H)、抗体投与により濃度依存的に核内へ局在する割合が増加する(図1I, J)

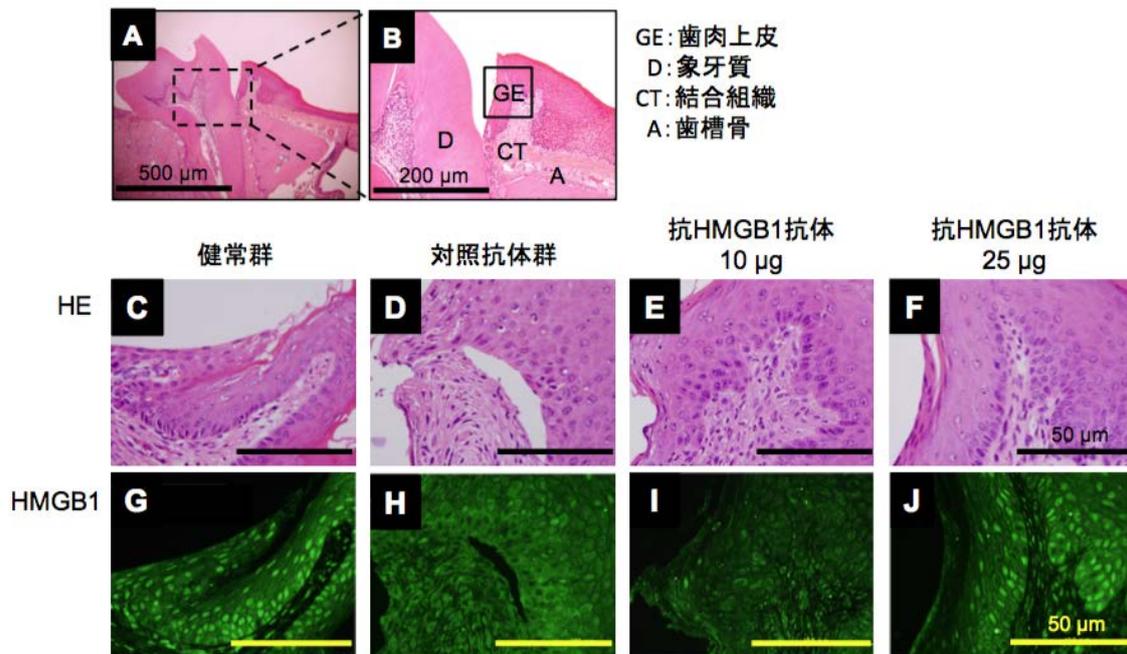


図1 抗体HMGB1抗体投与によるHMGB1核外移行の抑制

#### 2. 抗HMGB1抗体投与による炎症抑制

対照抗体群では歯周炎による強い炎症反応が見られる(図2B, F)。抗HMGB1抗体投与により濃度依存的に炎症は抑制される(図2C, D, G, H)。

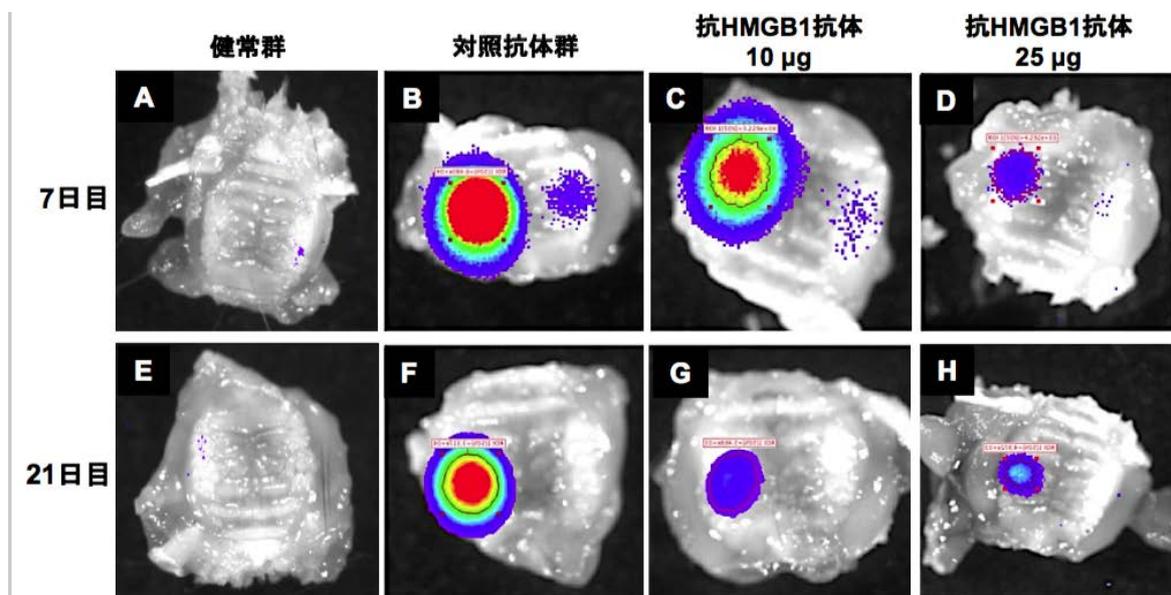


図2 抗HMGB1抗体投与による炎症抑制



## PRESS RELEASE

### 3. 抗 HMGB1 抗体投与による好中球集積と骨吸収の抑制

対照抗体群では著しい好中球の集積が見られるが、抗 HMGB1 抗体投与により濃度依存的に集積数は減少する（図 3A）。対照抗体群では歯槽骨量が減少するが、抗 HMGB1 抗体投与により濃度依存的に減少量は低下する（図 3B）。

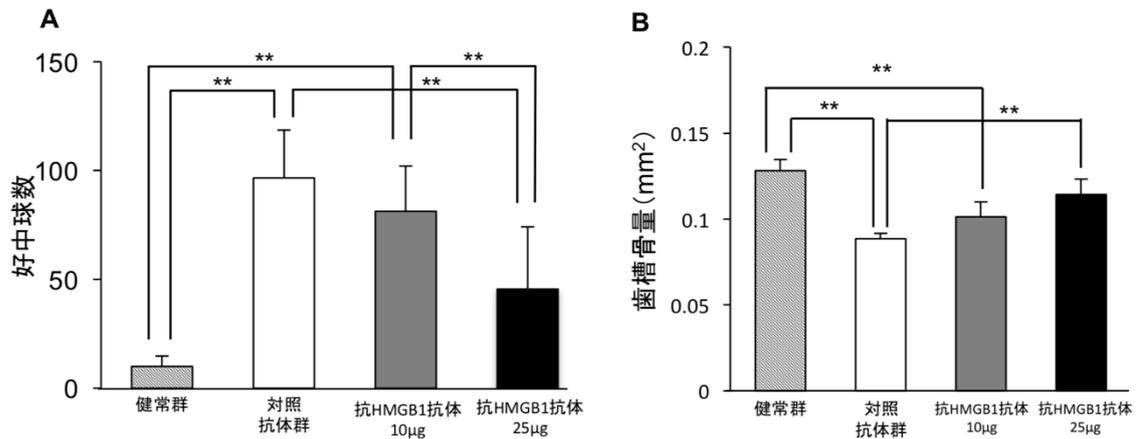


図3 抗HMGB1抗体投与による好中球集積と骨吸収の抑制

#### <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)、第 21 回小林孫兵衛医学振興財団研究助成金「HMGB1 抗体標識リポソームが炎症及び再生組織へ集積するかの検討」研究代表: 山城圭介、公益財団法人 両備 櫻園記念財団 研究助成金「HMGB1 による幹細胞ホーミング効果を用いた再生治療」研究代表: 山城圭介、「分子イメージング・マイクロドーズ(第 0 相)臨床試験体制を擁する分子標的治療研究・教育拠点の構築」事業「ナノ DDS を用いた新規歯周病治療薬の作成」研究代表者: 山城圭介の助成を受けて実施しました。



## 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] マクロファージ様細胞

浮遊細胞であるヒト単球正白血病細胞株 (THP-1) を PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) で刺激することによりマクロファージに似た細胞に分化させたもの。

#### [4] 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。

#### [5] 好中球

白血球の 1 種類。主に細菌などを貪食殺菌を行うことで、感染を防ぐ役割を果たす。炎症の急性期に局所に集積する。

#### [6] IL-1 $\beta$

インターロイキン 1 ベータ。炎症反応に深く関与する、炎症性サイトカインと呼ばれる生理活性物質の 1 種。歯周病の進行に深く関与している。

#### [7] ELISA 法

Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; エライザ法。試料溶液中に含まれる目的の抗原 (今回の場合は目的のタンパク質) を特異的な抗体で捕捉するとともに、酵素反応を利用して検出・定量する方法。

### <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