九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

歯周病原性因子、フィンブリエの白血球活性化作用と歯周炎治療薬、マクロライドの抗炎症作用の機序に関する研究

野添，浩司

https://doi.org/10.15017/1807146

出版情報：九州大学，2016，博士（歯学），論文博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

（様式３）

氏　　名　：野　添　浩　司

論 文 名　：歯周病原性因子、フィンブリエの白血球活性化作用と

歯周炎治療薬、マクロライドの抗炎症作用の機序に関する研究

区　　分　：乙

論　文　内　容　の　要　旨

Porphyromonas gingivalis (*P. gingivalis*) の fimbriae は歯周炎における病原因子と考えられており、種々の細胞に作用して炎症性サイトカイン産生を誘導することが報告されてきた。本研究では *P. gingivalis* 菌体から精製した fimbriae の好中球に対する、活性酸素産生増強作用（priming）誘導能および interleukin-8 (IL-8) 産生誘導能を調べた。菌体由来物質の細胞に対する作用を調べる際に問題となる lipopolysaccharide（LPS）などの夾雑物質の混入に注意を払い、Triton X-114 を用いた phase separation 法で分画して、LPS およびその他の疎水性活性物質を除いた fimbriae を調製して、本研究で用いた。その結果、fimbriae は好中球に priming を起こさなかったが、試験管にコートした fimbriae は、LPS によって priming を受けた好中球に活性酸素産生を誘導した。また、fimbriae は好中球に微弱ながら IL-8 産生を誘導したが、fimbriae の IL-8 産生誘導活性は、*P. gingivalis* 由来 LPS より低かった。fimbria で単核球を刺激すると IL-8 産生を誘導したが、その応答は lipopeptide、peptidoglycan および LPS より弱く、血清依存性も著明ではなかった。以上の結果から fimbriae タンパク自体には食細胞に作用して炎症性の細胞応答を誘導する活性はないか、あっても弱いと考えられた。

次に、好中球による O_2^- 産生に対する歯周炎治療薬であるマクロライドの効果を検討した。末梢血由来の好中球は LPS や走化性ペプチドにより priming を受けると、走化性ペプチドや付着による刺激に応答して強い O_2^- 産生が誘導される。このような priming 後の走化性ペプチドや付着の刺激による O_2^- 産生の誘導はマクロライドで好中球を処理することで抑制された。アジスロマイシンによる O_2^- 産生の抑制には、血清の存在が必要であった。その効果は $NaHCO_3$ により置き換えることができ、pH を上昇させることで効果が発揮されていた。抑制の強さはアジスロマイシン＝ロキシスロマイシン＞クラリスロマイシン＞エリスロマイシンの順であった。塩化アンモニウムはアジスロマイシンの効果を除去した。アジスロマイシン存在下で好中球を培養した後に塩化アンモニウムを加えても効果はなく、培養前に加えたときにのみに効果があったことから、塩化アンモニウムが好中球によるアジスロマイシンの取り込みを阻害している可能性が示唆された。アジスロマイシンは、LPS による priming の有無にかかわらず、好中球の alkaline phosphatase、CD11b、cytochrome b_{558} の発現に影響を与えなかった。これらの結果より、マクロライドは好中球における LPS 刺激伝達経路に影響を与えることなく、O_2^- 産生を選択的に抑制することが示された。エリスロマイシンの誘導体で、抗菌作用を持たないマクロライドとして開発された EM703 と EM900 は生理学的な pH (7.4) で好中球の O_2^- 産生の誘導を有意に抑制した。このエリスロマイシン誘導体は耐性菌の発生を誘導しないことから、将来有望な抗炎症剤となることが期待される。