

課題番号 5

健康な高齢期を迎えることを目指した 口腔感染症の病態の解明と治療法の開発

[1] 組織

代表者：田中 芳彦
(福岡歯科大学口腔歯学部)
対応者：小笠原 康悦
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：永尾 潤一 (福岡歯科大学口腔歯学部)
有田 健一 (福岡歯科大学口腔歯学部)
成田 由香 (福岡歯科大学口腔歯学部)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

歯周病は口腔内常在細菌による感染症であり、歯を失う最も大きな原因であることから健康な高齢期の大きな妨げになっている。また、口腔真菌感染症は、カンジダ菌などの口腔内常在真菌が原因で発症する難治性の口腔感染症で、高齢化が進む中で、義歯の使用と相まって患者数が増加傾向にある。このような歯周病や口腔真菌感染症といった口腔感染症は、口腔内常在微生物によって引き起こされる疾患であり、その病態がリンパ球を主体とした免疫応答によって制御されているが明らかになってきた。

我々は口腔感染症を対象として病態を制御する免疫細胞の解析を行っており、その責任 T 細胞の特定を試みている。本研究では、独自の T 細胞受容体レパートリー解析システムを開発した小笠原康悦博士のご協力を得て、申請者が提供する口腔感染症モデル動物から分離したサンプルを対象にその責任 T 細胞の T 細胞受容体レパートリーを解析し、口腔感染症の病態を解明するとともに治療法を開発することを目的としている (図1)。

以下、研究活動状況の概要を記す。本研究は、福岡歯科大学口腔歯学部ならびに東北大学加齢医学研究所で実施した。口腔感染症モデル動物の構築、免疫応答の解析、免疫組織の単離、RNA サンプルの作成、T 細胞受容体レパートリー解析等、情報交換をしながら、共同研究を進めた。主な研究打ちは電子メールで行なった。

2019年3月に研究代表者 田中芳彦、研究分担者 永尾潤一が東北大学加齢医学研究所 小笠原研究室を訪問し、共同研究に関する打ち合わせを行なった。また、2019年6月ならびに12月に学術集会の機会を活用し、研究代表者 田中芳彦が加齢医学研究所担当教員小笠原博士と面談して共同研究の進捗状況と研究方針の確認を行なった。さらに、2020年1月には学術集会の機会を活用し、研究代表者 田中芳彦、研究分担者 永尾潤一、有田健一が加齢医学研究所小笠原研究室講師 伊藤甲雄博士と面談して共同研究の進捗状況と研究方針の確認を行なった。

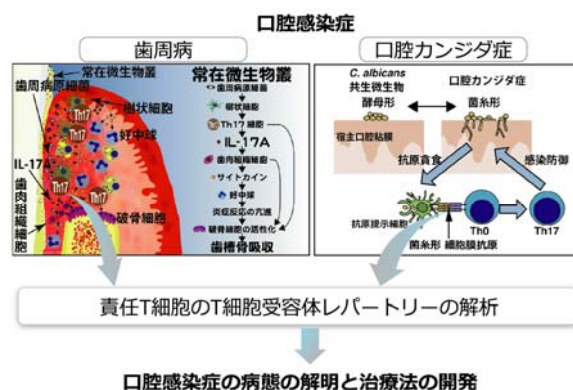


図1 口腔感染症の病態の解明と治療法の開発 (概念図)

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

歯周病の口腔感染症モデル動物から組織を分離し、高純度の RNA を精製してサンプルとした。得られたサンプルは、加齢研担当教員 小笠原研究室にて T 細胞受容体レパートリー解析システムを用いて解析した。分析データから歯周病の口腔感染症における責任 T 細胞が特徴的な T 細胞受容体レパートリーをもつ可能性を見出しており、作業仮説を支持するものであった。これらの結果に基づき、小笠原康悦博士の経験豊富な実験改善のアイデアを取り入れて、標的とする組織・細胞にセルソーターの技術などの工夫を加えることで、責任 T 細胞をさらに絞り込める方法を考案した。その後、そのための予備実験を行っており、新たな

サンプルが得られつつある。また、カンジダ菌による口腔真菌感染症についても口腔感染症モデル動物を構築しており、同様の戦略によりサンプルを作成し、解析を行う準備を開始した。今後は、標的となる細胞の精度を高めたサンプルに対して T 細胞受容体レパートリー解析といった共同利用・共同研究を推進することで口腔感染症の病態を解明するとともに治療法を開発する計画である。

(3-2) 波及効果と発展性など

歯周病や口腔真菌感染症といった口腔感染症の病態がインターロイキン-17 (IL-17) 産生を特徴とするヘルパーT細胞 Th17 を主体とした免疫応答によって制御されているが明らかになってきている。しかしながら、その責任 T 細胞の T 細胞受容体レパートリーについての解析は進んでいない。当該共同研究による責任 T 細胞の免疫応答の解析を介して、これらの口腔感染症の病態が明らかになると考えられる。また、その責任 T 細胞の T 細胞受容体レパートリーの情報に基づき、健康な高齢期を迎えることを目指した新しい口腔感染症の治療法の開発への道を切り拓くことで健康寿命の延伸が期待される。

[4] 成果資料

[総説]

(1) 田中芳彦. 口腔細菌がもたらす全身とのクロストーク. 炎症と感染 27: 447-451, 2019.

[学会発表]

(2) Nagao, J., Narita, Y., Arita-Morioka, K., Yasumatsu, K., Tasaki, S., Cho, T., Tanaka Y. Investigation of pathological mechanism of periodontal disease via Tcell mediated immune response. The 49th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Hamamatsu, Dec. 13th, 2019.

(3) Tasaki, S., Cho, T., Nagao, J., Arita-Morioka, K., Narita, Y., Yasumatsu, K., Kojima, H., Tanaka Y. Exploration of the major Tcell antigen in oral candidiasis. T The 49th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Hamamatsu, Dec.13th, 2019.

(4) 田崎園子、長 環、永尾潤一、有田(森岡)健一、成田由香、安松香奈江、小島寛、田中芳彦. 口腔カンジダ症を制御する Th17 細胞応答を誘導する T細胞抗原探索. 第 61 回歯科基礎医学会学術大会, 東京, 10 月 12 日, 2019.

(5) 永尾潤一、成田由香、有田(森岡)健一、安松香奈江、田崎園子、長環、田中芳彦. 宿主免疫応答による歯周病の病態形成機構の解明. 第 61 回歯科基礎

医学会学術大会, 東京, 10 月 13 日, 2019.

(6) 成田由香、永尾潤一、有田(森岡)健一、田崎園子、安松香奈江、長環、田中芳彦. 歯周炎を誘発する T 細胞抗原エピトープの同定. 第 61 回歯科基礎医学会学術大会, 東京, 10 月 14 日, 2019.