

ふりがな			
氏名		いげざいよくよ	池澤育世
学位			博士(歯学)
学位記番号			新大院博(歯)第93号
学位授与の日付			平成19年3月22日
学位授与の要件			学位規則第4条第1項該当
博士論文名			Imbalance between soluble tumour necrosis factor receptors type 1 and 2 in chronic periodontitis (慢性歯周炎における可溶性 TNF 受容体 1 型・2 型レベルの研究)
論文審査委員	主査	教授	吉江弘正
	副査	教授	織田公光
		教授	山崎和久

博士論文の要旨

【目的】

歯周炎は、歯周病原細菌による感染とそれに伴う過剰な免疫応答の結果、結合組織破壊および歯槽骨吸収を生じる慢性炎症性疾患である。炎症性サイトカインである TNF (腫瘍壊死因子) - α は歯周炎の病態形成に重要な役割を担っていることが知られている。TNF- α には TNF レセプター 1 型と 2 型の二つの受容体が存在し、これら細胞膜貫通型レセプターの細胞外の部分が酵素によって切断されて可溶性 TNF レセプターが産生される。近年、この可溶性 TNF レセプターが、歯周炎を含む炎症性疾患において TNF の制御に大きく関わっていることが明らかになってきた。Aderka ら(1999)によると、可溶性 TNF レセプター 2 型の歯周炎局所投与は、サルの実験的歯周炎において歯槽骨の吸収、結合組織の破壊を抑制したとの報告がある。また、当科においては遺伝学的手法(遺伝子多型)を用いて TNF レセプターが歯周炎に関与していることを報告してきた。歯肉局所の炎症状態を著明に反映する物質としては、GCF (歯肉溝滲出液) があり、検体採取の際、被験者への侵襲が全くなく歯周炎の研究においては非常に有効な検体である。そこで我々は、歯周組織局所での可溶性 TNF レセプターの役割を解明するため、慢性歯周炎患者の初診時における GCF、血清中の TNF- α ならびに可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型のレベルを測定し、歯周炎の重症度との関連について解析を行った。

【材料および方法】

新潟大学医歯学総合病院歯周病診療室を受診し、インフォームドコンセントが得られた

初診時慢性歯周炎患者 22 名と健常者群の 16 名を対象とした。これら対象者は非喫煙者で全身疾患がなく、現在歯数 20 本以上で、3 ヶ月以内に歯周処置を受けていない者とした。歯周精密検査、デンタル X 線法にてレントゲン撮影を行った後、全ての対象者から末梢血を採取した。GCF 採取は、健常者群からは PPD (probing pocket depth) ≤ 3 mm の部位、慢性歯周炎患者群からは歯周ポケットの深さに応じて PPD ≤ 3 mm、 $=4-6$ mm、 ≥ 7 mm の各部位より可能な限り 1 部位ずつを選択し対象とした。フィルター法にて 1 部位につき 30 秒歯肉溝にペリオペーパー-を静置して GCF を採取し、ペリオトロン 6000-にて定量を行った。これを 4 回繰り返し、計 2 分間に滲出した GCF を PBS +0.5%BSA のバッファー 200 μ l 中に溶出させて遠心分離し、上清を回収した。末梢血も遠心分離により血清を採取した。これらの TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度を、ELISA 法を用いて測定し、GCF 中のこれらのレベルに関しては、2 分間に滲出した total amount (pg/site)に換算して統計解析を行った。

【結果および考察】

血清中における TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度は健常者群、慢性歯周炎患者群においていずれも有意差を認めない結果であった。可溶性 TNF レセプター 2 型/1 型比は、有意差までは認められないが、慢性歯周炎患者群で低い傾向が認められた($p < 0.051$)。

一方、GCF に関しては、慢性歯周炎患者群の GCF 量は歯周ポケットの重症化により有意に増加し($p < 0.0001$)、それに伴い GCF 中の TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型量も有意に増加を示した($p < 0.0001$)。一方、可溶性 TNF レセプター 2 型/1 型比においては、PPD 値が重症化するほど低い値を示す結果となった($p < 0.0001$)。これは、可溶性 TNF レセプター 2 型の増加率が 1 型に比べ低い結果となったことによるものであると考えられる。可溶性 TNF レセプター 2 型は、1 型と比較するとより抑制的に TNF- α に働くことが知られている。このことから、歯周組織局所における可溶性 TNF レセプター 2 型の増加率が、1 型と比べて低いことが慢性歯周炎の病態の進行に関与しているのではないかということが示唆された。

【結論】

GCF 中の可溶性 TNF レセプター 2 型/1 型比の低下と慢性歯周炎の重症度との関連性が示唆された。

審査結果の要旨

本研究は、慢性歯周炎患者および健常者の血清ならびに歯肉溝滲出液における TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度を測定し、病態との関連性を明確にするものであった。

慢性歯周炎患者 22 名と健常者群の 16 名を使用し、歯周精密検査、デンタル 10 枚法にてレントゲン撮影を行った後、全ての対象者から末梢血を採取した。GCF 採取は、健常者群からは PPD (probing pocket depth) ≤ 3 mm の部位、慢性歯周炎患者群からは歯周ポケットの深さに応じて PPD ≤ 3 mm、 $=4-6$ mm、 ≥ 7 mm の各部位より可能な限り 1 部位ずつを選択し対象とした。フィルター法にて 1 部位につき 30 秒歯肉溝にペリオペーパーで GCF を採取し、定量を行った。これを 4 回繰り返す、計 2 分間に滲出した GCF を PBS +0.5%BSA のバッファー 200 μ l 中に溶出させて遠心分離し、上清を回収した。これらの TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度を、ELISA 法を用いて測定し、GCF 中のこれらのレベルに関しては、2 分間に滲出した total amount (pg/site) に換算して統計解析を行った。その結果、GCF に関しては、慢性歯周炎患者群の GCF 量は歯周ポケットの重症化により有意に増加し ($p < 0.0001$)、それに伴い GCF 中の TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型量も有意に増加を示した ($p < 0.0001$)。一方、可溶性 TNF レセプター 2 型/1 型比においては、PPD 値が重症化するほど低い値を示す結果となった ($p < 0.0001$)。血清中における TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度は、健常者群、慢性歯周炎患者群においていずれも有意差を認めなかった。可溶性 TNF レセプター 2 型は、1 型と比較するとより抑制的に TNF- α に働くことが知られている。このことから、歯周組織局所における可溶性 TNF レセプター 2 型の増加率が、1 型と比べて低いことが慢性歯周炎の病態の進行に関与していることが示唆された。

本研究は、慢性歯周炎患者の歯肉溝滲出液における TNF- α 、可溶性 TNF レセプター 1 型・2 型の濃度を測定し、可溶性 TNF レセプター 2 型の増加が抑制されることを見出し、慢性歯周炎の病態と関連があることを明確に導いたものであり、学位論文としての価値を十分に認めるものである。