

論文名：Endoplasmic reticulum stress response and bone loss in experimental periodontitis in mice（実験的歯周炎マウスにおける小胞体ストレスと骨吸収の関連）

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 山田 ひとみ

---

【目的】小胞体は、脂質およびタンパクの合成輸送の場であるとともに、タンパクの折り畳みや糖鎖付加によりその高次構造を形成する機能をもつ。低酸素、遺伝子変異、タンパク合成亢進などの細胞内外からの様々な刺激により、その機能に破綻が生じて小胞体内に高次構造の異常なタンパクが蓄積してしまうが、このような状態を小胞体ストレスといい、これに対する細胞の反応を小胞体ストレス応答という。小胞体ストレス応答は神経変性疾患、糖尿病など様々な疾患に関与する報告されており、近年炎症や骨代謝との関連が注目されている。我々はこれまでに歯周炎患者の歯肉組織において、小胞体ストレス関連遺伝子発現の有意な上昇を報告したが、そのメカニズムは不明である。本研究の目的は、歯周炎の病態形成における小胞体ストレス応答の役割を解明することである。

【材料と方法】6週齢雄の C57BL/6 マウスに *Porphyromonas.gingivalis* W83 株を 3 日毎に計 10 回口腔感染させた。感染後、歯槽骨吸収と破骨細胞数の測定および歯肉での小胞体ストレス関連分子、炎症性サイトカイン、破骨細胞関連遺伝子発現を Real-time PCR 法にて解析した。また小胞体ストレス抑制剤である 4-フェニル酪酸 (4-PBA) を投与する群で同様の検討を行った。また *in vitro* において 4-PBA の破骨細胞分化に及ぼす影響をマウス骨髄細胞由来マクロファージを用いて、TRAP 染色および Real-time PCR 法にて解析した。

【結果と考察】*P. gingivalis* 口腔感染により歯肉における小胞体ストレス関連遺伝子が上昇していた。一方で 4-PBA 投与により同遺伝子発現が抑制されるとともに歯槽骨吸収が抑制されたが、炎症性サイトカイン発現において大きな差は認められなかった。さらに同群では破骨細胞関連遺伝子発現が有意に減少したことにより、小胞体ストレスは破骨細胞形成に直接的に関与している可能性が示唆された。また *in vitro* で 4-PBA の濃度依存的に RANKL 誘導性の破骨細胞形成が抑制された。さらに RANKL 添加時の小胞体ストレス関連遺伝子は有意に上昇し、4-PBA により有意に抑制された。*in vivo/vitro* において異なる種類の小胞体ストレス関連遺伝子が上昇したが、これらは *in vivo/vitro* における刺激方法や細胞の種類が異なるため、小胞体ストレス応答のシグナル経路が違った可能性が考えられる。

【結論】歯周炎において小胞体ストレスは破骨細胞分化を促進し、歯槽骨吸収を誘導する可能性が示唆された。