

トピックス

細胞応答からオッセオインテグレーションを再考する

奥羽大学歯学部歯科補綴学講座 松本 知生

骨組織の恒常性は骨リモデリングにより維持され、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のカップリングにより制御されているが、カップリングの破綻は、骨粗鬆症や関節リウマチなどに代表される破骨細胞優勢の骨量減少性疾患を惹起する¹⁾。T細胞が破骨細胞の制御に重要な役割を果たすことが報告されて以来²⁾、多くの免疫系サイトカインが骨代謝に関わることが報告されているが、このうちRANKL (receptor activation of nuclear factor- κ B ligand)は、T細胞が発現する樹状細胞の活性化タンパク質として同定されたサイトカインで破骨細胞分化に必要不可欠である³⁾。一方、RANKLノックアウトマウスやRANK (receptor activation of nuclear factor- κ B)ノックアウトマウスでは、リンパ節の形成不全や胸腺の髄質上皮細胞の分化障害といった免疫組織の異常が認められる。このように、骨組織は他の遠隔組織や種々の細胞により複雑に制御されており、骨と免疫システムは、骨髄微小環境、ならびにサイトカインやシグナル伝達分子といったタンパク質を共有することで密接に関与していると考えられ、例えば、T細胞由来のサイトカインであるinterferon (IFN)- γ とinterleukin (IL)-4が産生されることにより破骨細胞の分化が抑制されることが証明されている⁴⁾。また、抗原提示細胞である樹状細胞が発現する樹状細胞免疫受容体は、T細胞によるIFN- γ の過剰産生を抑制して生理的環境と病理的環境の両者において骨組織の恒常性を維持することも証明されており⁵⁾、免疫システムに関与するT細胞が骨代謝を制御する上で重要な役割を担うことが分かってきた。

これまでT helper 1 cells (Th1)またはTh2のみが免疫活性に関わっていると考えられていた免疫学領域で、Th1とregulatory T cells (Treg)の発見は大きなパラダイムシフトを起こし、これにより骨粗鬆症や関節リウマチなど骨破壊を起こす代謝性骨疾患や自己免疫疾患が解明されてきている。歯科領域では、IL-17レセプター欠損マウスにおいて歯周病による骨吸収の進行を認めた報告⁶⁾があるが、治療法の開発などの大きな発展には至っていないのが現状である。

そのような中で筆者は近年、ラットを用いてチタン表面での骨芽細胞分化に対するIL-17の作用に関する基礎研究を行い、サイトカインである

IL-17が抜歯窩の組織修復の初期段階で関与すること、チタン埋入により産生が上昇すること、チタン表面での骨芽細胞分化マーカーを有意に発現することを明らかにした⁷⁾。さらに、IL-17の6種のサブタイプ (IL-17A~F) の中で、IL-17Fが抜歯窩治癒の初期段階で骨芽細胞分化マーカーの発現増強を介して、オッセオインテグレーションに関わるチタン表面での骨芽細胞分化過程に関与する可能性を明らかにした⁷⁾。一方近年、インプラント治療が欠損補綴歯科治療でその地位を確立し、約10年前の時点で10人に1人がインプラント治療を受けており⁸⁾、急激な人口動態の変化で超高齢社会を迎えた我が国では60歳以上の3人に1人が骨粗鬆症に罹患していることから⁹⁾、今後は代謝性骨疾患に罹患したインプラント治療を希望する患者が急増することは想像に難くない。

したがって、T細胞に関する学術的背景と筆者が現在まで明らかにしてきたことから、抜歯やインプラント体埋入により骨が一時的に生体外に暴露されることで感染リスクが高まる特殊な環境にある顎骨において、T細胞関連シグナルを制御することで抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションを促進することができる可能性が予想され、抜歯窩の治癒とオッセオインテグレーションにおいてT細胞関連分子の制御による新規治療法の分子生物学的基盤の構築、抜歯窩の治癒やオッセオインテグレーションの獲得を早期に導く新規治療法開発の指標になりえると考えている。

文 献

- 1) Talaat, R. M. *et al.* : *Inflammopharmacology*. **23** ; 119-25 2015.
- 2) Takayanagi, H. *et al.* : *Nature*. **408** ; 600-605 2000.
- 3) Theill, L. E. *et al.* : *Annu. Rev. Immunol.* **20** ; 795-823 2002.
- 4) Karieb, S. *et al.* : *Biochem Biophys Res Commun*. **436** ; 619-24 2013.
- 5) Maruhashi, T. *et al.* : *J Immunol.* **194** ; 5681-91 2015.
- 6) Jeffrey, J. *et al.* : *Blood*. **109** ; 3794-802 2007.
- 7) 松本ら : *岩医大歯誌*. **40** ; 14-25 2015.
- 8) 平成16年国民健康・栄養調査報告.
- 9) 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団. *骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン*. p1-167 2011年版.