



自見 英治郎 先生

### 略歴

1991年3月 九州大学歯学部卒業  
1995年3月 九州大学大学院歯学研究科外科系専攻修了 博士(歯学)  
1995年4月 昭和大学歯学部生化学助手  
1998年11月 ハワードヒューズ医学研究所研究員(イエール大学医学部)  
2003年3月 福岡歯科大学 細胞生物学講座 細胞生理学分野 助教授  
2005年6月 九州歯科大学 生命科学講座 生化学分野 教授  
2007年4月 公立大学法人 九州歯科大学 生命科学講座  
分子情報生化学分野 教授  
2012年4月～2016年3月  
公立大学法人 九州歯科大学大学院研究科長  
2017年4月 九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター 教授  
2017年5月 九州大学大学院歯学研究院 口腔細胞工学分野 教授(兼任)  
現在に至る

## 骨吸収の分子機構の解明と歯周病治療への展開

九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター

自見 英治郎

歯周病は、歯周病細菌のプラーク成分および宿主防御機構によって引き起こされる歯周組織の炎症性疾患である。歯周病細菌のプラーク成分は直接、歯周組織の持続的な炎症を引き起こし、歯周組織と歯槽骨を破壊する。一方、歯周病細菌の感染に対して宿主は、歯周組織内のインターロイキン1(IL-1)や腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF $\alpha$ )などの炎症性サイトカインの産生し、免疫細胞を活性化し、防御する。しかし、過剰な免疫応答は、破骨細胞の分化を誘導し、歯槽骨を吸収する。破骨細胞は骨吸収を担う唯一の細胞であり、歯周病を予防・治療する上で、破骨細胞による骨吸収の分子機構を理解し、骨吸収を制御することが重要である。

破骨細胞の分化調節は、主に骨芽細胞が産生するReceptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL)、破骨細胞前駆細胞が発現するRANKLの受容体RANKとそのデコイ受容体オステオプロテジェリン(Osteoprotegerin: OPG)の3分子により制御されている。これまでの臨床研究においても、RANKLレベルが進行性歯周炎患者において高値を示し、進行性および中等度の両方の歯周炎におけるOPGレベルが健康なグループよりも低いことが報告されている。これらの結果は、歯周炎に関連した歯槽骨破壊に炎症性サイトカインおよびRANKL/OPGシグナル伝達経路の重要性を示している。

RANKLが破骨細胞前駆細胞の細胞表面に発現するRANKに作用すると細胞内で様々な分子が活性化される。転写因子NF- $\kappa$ Bは、I $\kappa$ B $\alpha$ の分解を伴う古典的経路とNF- $\kappa$ B-inducing kinase (NIK)の活性化を伴う非古典的経路の2つの活性化経路によって活性化される。RANKLはこの2つの経路両方を活性化し、NF- $\kappa$ Bのp50およびp52サブユニットを欠損するマウスでは破骨細胞が存在しない大理石骨病を呈することから、NF- $\kappa$ Bの活性化は破骨細胞分化に必須であることが示唆された。我々は、NIKの機能欠失型変異を有する自然発症マウス、*aly/aly*マウスが、破骨細胞数の減少により骨量が増加すること、*aly/aly*マウスの骨髄細胞をRANKLで刺激しても破骨細胞がほとんど形成されないことを報告した。これらの結果は、破骨細胞形成にNIKの活性化が重要であることを示唆する。そこで、NIKの阻害剤(Cpd33)を用いて破骨細胞形成におよぼす効果を検討した。Cpd33は濃度依存的にRANKLによるNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することで破骨細胞形成を抑制した。さらに成熟破骨細胞にCpd33を添加すると骨吸収を抑制した。また骨粗鬆症モデルである卵巣摘出マウスにCpd33を投与すると、骨量の減少が抑制された。

以上の結果より、NIKの阻害剤は歯周病の予防・治療の一助となる可能性がある。