

遺伝子改変マウスを用いた歯周病態イメージング解析による新生血管の同定

高橋智子

慶應義塾大学 医学部

【研究の背景】

歯周組織は、歯に加わる咬合力や細菌の侵入という過酷な環境に適応するために特徴的な構造を有した歯の支持組織である。歯周組織に生じる疾患の総称である歯周病が歯の喪失する1番の原因であるが報告されているように、歯周組織は生体機能維持に必須の組織でありながら、歯周病に対する発生机序は、他の口腔疾患に比べ不明点が多く、これらの予防や治療法の開発は十分に進んでいるとは言い難い。歯周病に対する予防や治療法の開発が遅れていた大きな理由は歯周病が多因子性疾患であることや、歯周組織が詳細な可視化による解析が困難とされる硬組織を伴う構造を有していることから、研究のために十分な環境を整えることが困難であったため、限られた条件での研究が遂行されてきたことである。このような背景の中、本研究の申請者は硬組織における高精度なイメージング技術を確立するとともに、歯の硬化に関わるユニークな血管内皮細胞集団を同定した。¹⁾以上のことから、本研究では独自の可視化技術を用いて、「歯周病における新生血管と歯周組織の関連性」を解明することにより、未だ不明点が多く確立された治療法が限られている歯周炎などに対する新規アプローチにつながると考える。

【目 的】

本研究では硬組織下における血管立体構造を可視化する独自技術を用いて、歯周病態における血管新生の関与やその特性解析を行うことを目的とする。

【方 法】

正常歯周組織と比較した歯周炎組織における血管マーカーの発現解析や、歯周炎組織における血管新生関連因子発現の変化を検討するとともに、遺伝子改変マウスを用いて血管新生プロセスのない環境下における歯周炎組織の表現型を検討することにより、歯周組織特有にみられる新生血管の特性、その機能解析を行う。

【結 果】

まず初めに本研究の申請者は、歯周組織における脱灰時間や凍結切片の厚さなどを最適化したことにより、正常な歯周組織のみならず歯周病モデルにおける歯周組織の血管イメージングに成功した。次に、野生型マウスと歯周病モデルマウスの歯周組織を解析したところ、野生型マウスと比較して歯周病モデルマウスでは血管が増生していることが観察された。さらに歯周組織における血管の密度を定量化したところ、野生型マウスと比較して歯周病モデルマウスにおいて血管の密度が有意に高くなっていることが明らかになった。次に、歯周病に関与する血管の詳細を検討するため、免疫組織科学技術を用いて血管のマーカーであるCD31、Endomucinの発現の差を検討したところ、野生型マウスと歯周病モデルマウス共に発現の差は認められなかった。一方で、血管の分岐をガイダンスすることが報告されているフィロポディアについて、免疫組織科学技術を用いて評価したところ、野生型と比較して歯周病モデルの歯周組織においてフィロポディア数が有意に高いことが明らかになった。

【考 察】

歯周組織の血管可視化技術を最適化に成功したことにより、正常歯周組織と比較して歯周炎組織において血管の密度や血管の分岐をガイドするフィロポディアに変化がみられることから、歯周病に関与する新生血管の存在が示唆された。今後の研究では、遺伝子改変マウスを用いて血管新生プロセスのない環境下における歯周炎組織の表現型などを検討することにより、歯周組織特有にみられる新生血管の同定、その特性を理解し、その新規概念の成果発信を行う。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

歯周疾患に関する先行研究では、細菌学や免疫学の視点から考察する研究が多くを占めることから、本研究では歯周組織に対し独自の血管可視化技術を用いた組織学的なアプローチを行うことで、未だ不明点の多い歯周疾患などに対する新規アプローチにつながると考える。

【参考・引用文献】

1. Matsubara et al. *J Exp Med* 2022