

## 論文審査の結果の要旨

氏名：古瀬 信久

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名： Effects of Initial Periodontal Therapy on Heat Shock Protein 70 (HSP70) and Anti-HSP70 Levels in Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis

（歯周炎患者の歯肉溝滲出液中のヒートショックタンパク質 70 (HSP70) および抗 HSP70 に対する歯周基本治療の効果）

審査委員：(主査) 教授 吉垣 純子

(副査) 教授 小方 頼昌

教授 松島 潔

歯周炎は、歯周病原菌によって引き起こされる炎症性疾患である。多数のサイトカインが歯肉溝滲出液 (GCF) 中で検出され、歯周組織の炎症時に、インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ) および腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) が GCF 中で増加している。GCF 中の IL-1  $\beta$ 、マトリックスメタロプロテイナーゼ-8 (MMP-8)、IL-8 発現量は、歯周炎患者では健常者よりも有意に高く、さらに GCF 中のこれらの量は歯周治療後に大幅に減少している。最近の研究では、GCF 量と IL-1  $\beta$  は歯周炎の重症度を反映しており、これらのパラメーターは歯肉炎のマーカーとしてのプロービングポケット深さ (PPD) および PPD 測定時の出血 (BOP) よりも優れていることが示唆されている。

熱ショックタンパク質 (HSP) は、細胞が熱ショックストレスにさらされた直後に細胞保護のために分子シャペロンとして機能する。さまざまなアイソフォームを含む 70 kDa の HSP (HSP70) は、癌から神経変性疾患に至るまで、多くの病状に関与している。また、HSP70 は、歯周外科手術中に採取された炎症性歯肉から抽出したタンパク質でより高く発現している。

抗 HSP70 は喫煙者やバセドウ病患者の血清中に認められ、その発現量は、ブドウ膜炎の重症化に関与している。また、抗 HSP70 は、初期のメタボリックシンドロームに関連しており、1 型糖尿病患者よりも健常者の血清中に有意に増加している。

歯周炎患者の 3 mm 以下の PPD (Healthy Control; HC) 部位と 5mm 以上の PPD (Diseased) 部位の GCF 中の HSP70 および抗 HSP70 の発現量を解析した。さらに、歯周基本治療後の健常および病変部位の GCF 中の HSP70 および抗 HSP70 の発現量の変化を解析した。

ステージ III、グレード B の歯周炎患者 10 名を対象として、初診時、歯周基本治療終了時および歯周基本治療終了 3 か月後に、被験歯の PPD、臨床的アタッチメントレベル (CAL)、BOP、プラーク指数 (PII) および歯肉炎指数 (GI) の測定を行った。また、同一口腔内から、5 mm 以上の PPD (Diseased) 部位と 3 mm 以下の PPD (HC) 部位の 2 ヶ所から GCF を採取後、ペリオトロンにて GCF 量を測定し、その後、HSP70 の発現量を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法により測定した。PPD および CAL は、HC 部位で  $2.7 \pm 0.2$  mm および  $3.9 \pm 0.4$  mm、Diseased 部位では、 $6.5 \pm 0.5$  mm および  $7.7 \pm 0.7$  mm であった。病変部位の BOP および GI は、HC 部位よりも高かった。臨床パラメーターの変化は、HC 部位では PII のみ初診時と比較して歯周基本治療終了時および歯周基本治療終了 3 か月後に有意な減少を認めた。病変部位では、PPD および PII は初診時と比較して歯周基本治療終了時および歯周基本治療終了 3 か月後で有意に減少し、BOP および GI は初診時と比較して歯周基本治療終了 3 か月後で有意に減少した。GCF 中の HSP70 発現量は HC 部位に比較して Diseased 部位で多く、Diseased 部位で初診時と比較して歯周基本治療終了 3 か月後で有意に減少した。GCF 量は、初診時および歯周基本治療終了時で HC 部位に比較して Diseased 部位で多かった。

慢性歯周炎患者 9 名を対象として、初診時 (1st)、スケーリング終了後 (2nd)、およびスケーリング・ル

ートプレニング (SRP) 終了3か月後 (3rd) およびSRP終了6か月後 (4th) に、PPD, CAL, BOP, PII およびGIの測定を行った。また、同一口腔内から、5mm以上のPPD (Periodontitis; Diseased) 部位と3mm以下のPPD (Healthy Control; HC) 部位の2ヶ所からGCFを採取後、ペリオトロンにてGCF量を測定し、その後、抗HSP70抗体の発現量をELISA法で測定した。HC部位でのPPDおよびCALは、それぞれ $2.9 \pm 0.1$  mm および $3.2 \pm 0.2$  mmであった。一方、Diseased部位でのPPDおよびCALは、それぞれ $6.1 \pm 0.3$  mm および $7.9 \pm 0.9$  mmであった。Diseased部位でのPII, GIおよびBOP ( $2.2 \pm 0.4$ ,  $1.8 \pm 0.1$  および78%) は、HC部位でのPII, GIおよびBOP ( $0.3 \pm 0.2$ , 0 および0%) よりも高値であった。4th来院時に、HC部位から採取したGCF中の抗HSP70抗体の中央値は、Diseased部位よりも有意に高かった。しかしながら、歯周治療によりHCおよびDiseased部位での抗HSP70抗体の発現量に有意な変化はなかった。HC部位では、歯周治療により臨床パラメーターの値に変化はなかった。対照的に、Diseased部位で、PPDは1st (6 (5-8) mm) と比較して4thで (4 (3-6) mm) 有意に減少した。さらに、BOPは、1st (78%) に比較して3rd (33%) および4th (33%) で有意に減少した。HCおよびDiseased部位からのGCF量は、歯周治療により変化を認めなかったが、1stと3rdにおいて、HCとDiseased部位からのGCF量に有意差が認められた。

以上の研究の結果、歯周基本治療により、5mm以上のPPDを認める病変部位で、PPDおよびBOPの有意な減少を認めた。GCF量は歯周基本治療により減少傾向を示したが、有意に減少しなかった。HSP70発現量は歯周基本治療により有意に減少し、抗HSP70発現量は歯周基本治療により増加傾向を示したが、有意な増加は認められなかった。GCF中のHSP70および抗HSP70抗体の発現量は、臨床パラメーターの改善に伴い減少および増加することから、歯周病改善度の重要な指標になる可能性が示唆された。

歯周炎患者のGCF中のHSP70および抗HSP70抗体の発現量は、歯周基本治療にともなう臨床パラメーターの変化に伴い変化することから、歯周炎の改善度の指標になる可能性が示唆された。これらの研究成果は、歯周病の予防および治療の発展に大きく寄与するものである。

よって本論文の著者は、博士 (歯学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和2年11月19日