

ストレプトゾトシン誘発高血糖マウスにおける
制御性 T 細胞 (Treg) の全身的減少は結紮誘導歯周炎を増悪させる

早乙女 雅美

論文内容の要旨

糖尿病は歯周病の病態進行を増悪させる重大なリスク因子である。近年、歯周組織の炎症過程において、免疫寛容で中心的役割を果たす制御性 T 細胞 (Treg) の影響が注目されている。そこで本研究は、ストレプトゾトシン (STZ) 高血糖マウスにおいて、歯周炎を増悪させるメカニズムにおける Treg の役割を明らかにすることを目的とした。マウスを未処置群 (C 群)、上顎第二臼歯周囲に絹糸を結紮し歯周炎を惹起した群 (PD 群)、STZ で高血糖を誘発した群 (HG 群) および高血糖誘発後に歯周炎を惹起した群 (PHG 群) を設定し、血糖値測定、微細骨構造解析および組織学的評価を行い、高血糖と歯周炎モデルの確立を確認した。その後、Treg の動態をフローサイトメトリー解析、遺伝子発現解析および免疫組織化学を用いて群間で比較し、以下の結果を得た。

1. STZ 投与群は、未投与群と比較して随時血糖値と空腹時血糖値が有意に高い値を示した。
2. 歯周炎の評価では、PD 群と比較して PHG 群で、より進行した辺縁歯槽骨吸収と骨密度の減少を認めた。さらに、免疫組織化学的評価では、炎症細胞マーカーである CD45⁺細胞が PHG 群で最も増加した。
3. フローサイトメトリー解析では、C 群と比べて PD 群と PHG 群で、末梢血と歯肉組織における Treg (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) 細胞数の有意な増加を認めた。また、Treg としての機能的減弱が報告されている CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺細胞数が他群と比較して PHG 群の末梢血で有意に増加した。
4. 遺伝子発現解析では、Treg 関連遺伝子である *Cd25* と *Foxp3* の発現は、それぞれ、HG 群と比較して PHG 群、C 群と比較して PD 群で有意に増加した。Th17 関連遺伝子である *Il-17a* の発現は PD 群と比較して PHG 群で有意に増加した。
5. 免疫組織化学的評価では、他群と比較して CD25⁺Foxp3⁺細胞が PD 群のみで有意に増加した。一方、CD25⁺Foxp3⁺細胞は PHG 群で増加傾向を示した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、実験的に高血糖と歯周炎を併発したマウスモデルにおける Treg の動態を検討したものである。その結果、高血糖を誘発したマウスでは、歯周炎組織における Treg の数的減少と表現型の変化が確認され、免疫寛容能の高血糖による影響が歯周組織の炎症と骨破壊を増悪させることを明らかにした。これらの知見は、糖尿病関連歯周炎の病態を説明する上で、免疫学的観点からの新たなメカニズムの存在を示唆するものであり、歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主 査 高橋 幸裕
副 査 佐伯 周子
副 査 谷 樹昌

最終試験の結果の要旨

早乙女雅美に対する最終試験は、主査 高橋幸裕 教授、副査 佐伯周子 教授、副査 谷樹昌 教授によって、主論文を中心とする諸事項について口頭試問が行われ、優秀な成績で合格した。