

## [最近のトピックス]

## 薬物性歯肉増殖症におけるTGF-βの関与

藁輪映里佳<sup>1)</sup>, 谷村 明彦<sup>2)</sup>, 齊藤 正人<sup>1)</sup>

1) 北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

2) 北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

抗てんかん薬であるフェニトイン (PHT) 服用者の約50%, 高血圧治療薬のニフェジピン (NP) 服用者の約5-85%に歯肉増殖症を起こすことが知られている。これは薬物性歯肉増殖症 (Drug-induced gingival enlargement: DIGE) と呼ばれ, I型コラーゲンを中心とした細胞外マトリクス (ECM) の沈着が主体であり, 歯肉線維芽細胞 (HGF) の増殖や, コラーゲン代謝の不均衡などの要因が複合して生じるものと考えられている。しかしながら, 未だその原因の特定は明らかにされていない。

最近の研究で, DIGEに炎症性サイトカインのひとつであるTransforming growth factor (TGF) -βが関与することが報告されている。TGF-βは, 上皮細胞をはじめとして, 多くの細胞の増殖を抑制する一方, 組織の線維化を促進する因子としても知られている。TGF-βは, Type I とType II の2種類の受容体に結合してシグナル伝達された後, 受容体の下流でSMADと呼ばれるシグナル分子を活性化する。活性化されたSMAD 2 とSMAD 3 は, SMAD 4 と結合してリン酸化され, 複合体となって核内へ移行し, 種々の標的遺伝子の転写を調整する (Heldinら, 1997)。

Kimらは, 健常者から採取した歯肉片をPHTやNP存在下で2週間培養するex vivo培養系を確立し, フィブロネクチン, コラーゲン, ペリオスチンなどのECMの沈着やConnective tissue growth factorであるCCN 2, そしてSMAD 2 / 3 のリン酸化が亢進されることを明らかにした (Kimら, 2015)。CCN 2 やペリオスチンは, 線維化をきたす疾患におけるマトリクス産生の重要なモジュレーターとされており, PHTやNP処理を行った歯肉結合組織においても発現が増加した。特にペリオスチンは, 歯根膜や骨膜に特異的に発現する細胞外分泌タンパク質として全身の組織に存在し, 細胞接着や組織の線維化に密接に関与している。最近の研究で, 2型サイトカインであるIL-4, 13やTGF-β, CCN 2 などの液性因子によって, ペリオスチンの発現が誘導されることがわかっている (出原, 2017)。また, SMAD 2 / 3 は, TGF-βの活性化によってリン酸化される転写因子である。

これらの結果から, PHTやNPによるDIGEは, TGF-βを介した反応である可能性が示唆される。先行研究で

も, ヒト歯肉線維芽細胞におけるNPの添加によって, TGF-βレベルの増加やSMAD 3 のリン酸化が亢進することが報告されている (Kimら, 2013)。TGF-βは, N末端側の部分 (LAP) と, それに結合しているタンパク質の部分 (LTBP) から成る複合体であり, LAPにはインテグリンが, LTBPにはECMが結合し, なんらかの機械的な力が加わることで全体の構造に歪みが生じて活性化される。そのため, ペリオスチンをはじめとするECM, およびインテグリンなどの接着因子とTGF-βの間には相互作用が存在し, 互いに発現や活性に関与している可能性も示唆されている。

歯肉増殖症は口腔清掃不良によって重症化するとされており, プラークの蓄積による慢性炎症歯肉には, TGF-βをはじめとした炎症性サイトカインが誘導される。従来の培養ディッシュを使った細胞培養ではECMの沈着があまり認められないことから, プラーク蓄積の関与が示唆されていた。しかしex vivo培養系では, 健常者由来の歯肉片への薬物添加によって細胞外マトリクスの沈着が起こったことから, PHTやNPなど薬物の直接作用によって起こる可能性が示唆される。HGFの増殖やコラーゲン代謝に対する炎症性サイトカインやマクロファージ等の免疫細胞の関与は, 今後も検討を重ねる必要がある。

## 文献

Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390(6659): 465-471, 1997.

Kim SS, Jackson-Boeters L, Darling MR, Rieder MJ, Hamilton DW. Nifedipine induces periostin expression in gingival fibroblasts through TGF-β. *J Dent Res* 92(11): 1022-1028, 2013.

Kim SS, Michelsons S, Creber K, Rieder MJ, Hamilton DW. Nifedipine and phenytoin induce matrix synthesis, but not proliferation, in intact human gingival connective tissue ex vivo. *J Cell Commun Signal* 9(4): 361-375, 2015.

出原賢治. アレルギー疾患とペリオスチン. *アレルギー* 66 (6): 792-797, 2017.