

当院において侵襲性歯周炎の治療を受けられた方およびそのご家族 の方へ

—「侵襲性歯周炎患者のエクソソームによる炎症誘導機構の解析」へご協力をお願い—

研究機関名 岡山大学病院

研究責任者 岡山大学病院 卒後臨床研修センター 歯科・総合歯科部門 教授 山本直史

1) 研究の背景および目的

歯周病（歯槽膿漏）は、口腔内の細菌が歯の周囲（歯周ポケット）に感染することによって起こる細菌の病気（感染症）で、通常、中年期以降に発症し、歯肉や歯槽骨などの歯を支える歯周組織がゆっくりと破壊される慢性炎症性疾患です。一方、侵襲性歯周炎は10～30歳代に急速な歯周組織破壊をおこす特異な歯周炎です。この病気の特徴として、全身的に健康ではあるにも関わらず体の免疫機能の異常を認めることや、家族内に同様の症状を起こす頻度が高いことなどが報告されていますが、なぜこの病気が起きるかは（病態）は未だ分かっておりません。日本における侵襲性歯周炎の発症率は0.05～0.1%と報告されています（平成24年度難病センター）。侵襲性歯周炎によって、若年の患者さんは、食事や発音、そして歯並びの見た目などに深刻な悪影響を受け、長期間に渡る治療が必要となります。このような患者さんの精神的・経済的負担を軽減し、生活の質を向上させるためにも、侵襲性歯周炎の病態解明は非常に重要な研究です。

侵襲性歯周炎の症状は患者さんによって様々に異なることから、侵襲性歯周炎の病態に関与する因子を包括的に捉える必要があります。そこで本研究では、人間の身体を構成する細胞の性質変化に重要な役割を果たすことで近年注目されている「エクソソーム」に着目しました。エクソソームは、身体の免疫細胞のみでなく、身体に侵入した細菌を含む全ての細胞から分泌される直径約100ナノメートルの空胞で、様々なマイクロRNA、タンパク質、やDNA等の内包と輸送の機能を持ち、血液、唾液、尿、母乳などの体液中を循環し、身体の細胞に様々な影響を及ぼすことが知られています。エクソソームの研究が最も進んでいるのは癌研究であり、従来説明がつかなかった転移のメカニズムがエクソソームを介して明らかになりつつあります。また、癌患者と健常者とは、エクソソーム中の分泌型マイクロRNAの発現パターンに明確な違いがあり、それが癌の体液診断（リキッドバイオプシー）として応用されつつあります。

これまでに行なってきた研究において、侵襲性歯周炎の患者さんの血中に高発現する数種のマイクロRNAを発見しました。そこで本研究では、侵襲性歯周炎の患者さんの初診時の血液から分離したエクソソームの輸送機能を調べ、歯周病に関する臨床検査値との相関関係を調べることによって、侵襲性歯周炎のエクソソームによる炎症誘導機構を調べます。

2) 研究対象者

平成21年10月以降に岡山大学病院歯周科に来院した以下の①～④の基準を満たす侵襲性歯周炎患者さん（限局型侵襲性歯周炎（5名）と広汎型侵襲性歯周炎（5名）・計10名、および慢性歯周炎患者さん5名；日本歯周病学会による歯周病分類システム（2006年）に基づく）。

また、先行研究（研1706-039・エクソソームによる侵襲性歯周炎患者の病態解析）に参加され同意された方。

- ① 当院初診時年齢が18歳以上40歳未満（慢性歯周炎は40歳以上）

② 初診時に末梢血を採取した

② 現在喫煙習慣がない

・対照として侵襲性歯周炎患者さんと同年代年齢の歯周炎を有さない健常ボランティアの方・5名

3) 研究期間

研究機関の長の許可日から令和9年3月31日の期間で実施されます。

試料・情報の利用開始予定日：研究機関の長の許可日から1週間後

4) 研究方法

この研究には、患者さんが最初に当院に来院して頂いた時に、症状の重症度と今後の治療効果を調べる検査のために、同意を得て採取させて頂いた血液の残りを凍結保存していたものを用います。「岡山大学病院バイオバンク事業」に同意し、必要な検体が同バイオバンクに保存されている場合は、その検体を使用します。また、歯周病を有さない健常ボランティアの方の採血(3mL)は、治療のためではなく本研究を実施するためだけにご同意を得た上でを行い、これらを対照検体とします。そして、患者さんと健常者の方の血液中のエクソソームをそれぞれ分離します。

分離したエクソソームを歯肉線維芽細胞に添加し、炎症性サイトカインの発現変動を調べます。また、マウスにもエクソソームを投与し、エクソソームの体内動態および炎症誘導機構を調べます。

なお、初診時に通常の診療に伴って診査された歯周病の病状や程度を示す臨床所見(歯肉の状態や歯の周りの骨の状態)を、患者さんのカルテから調べます。また、既に行った初診時の血液検査のデータ(代表的な歯周病菌に対する抗体量と血液中の炎症マーカー値)も使用します。

この研究は、歯科医師が研究を続けることが難しいと判断した場合には、歯科医師の判断により中止することがあります。

5) 使用する試料

この研究に使用する試料として、すでに保存されている血清・血漿を使用させていただきます(歯周病態学分野において既に保存されている血清だけでは足りない場合、バイオバンクに保管されている血漿を使用します。)が、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報が漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

6) 使用する情報

この研究では患者さんのカルテから抽出した情報(病歴、X線画像、歯周組織検査のデータ)を使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

7) 試料・情報の保存

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後10年間、岡山大学学術研究院医歯薬学域歯周病態学分野に設置されたセキュリティーのかかった冷蔵庫およびコンピューター内で保存させていただきます。

8) 研究資金と利益相反

この研究では、日本学術振興会基盤研究(B)より拠出される予定です。

この研究に関して利害関係が想定される企業等で研究責任者や分担者あるいはその家族が活動して収入を得ているようなことはありません。また、この研究によって成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。岡山大学がその権利を所有します。

9) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の

資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせください。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについて、あなたもしくは代理人の方（ご家族の方等も拒否を申し出ることが出来る場合があります。詳細については下記の連絡先にお問い合わせください。）にご了承いただけない場合には研究対象としないので、下記の連絡先までお申し出ください。ただし、すでにデータが解析され、個人を特定できない場合は情報を削除できない場合がありますので、ご了承ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者さんに不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・研究への利用を拒否する場合の連絡先>

所属：岡山大学病院 卒後臨床研修センター 歯科・総合歯科部門

職名：教授

氏名：山本直史

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL：086-235-6751 FAX：086-235-6751 tadashii@md.okayama-u.ac.jp