

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、  
広島大学関係報道機関



広島大学

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

NEWS RELEASE

本件の報道解禁につきましては、令和3年  
6月10日(木)午前10時以降にお願いいた  
します。

令和3年6月9日

## 核内受容体 NR4A1 が薬物性歯肉増殖症の発症に関与 していることを解明

— 薬剤変更や歯肉切除を必要としない新規治療法の開発に期待 —

### 【本研究成果のポイント】論文掲載

- 原因がはっきりとしていなかった薬物性歯肉増殖症の発症に核内受容体 NR4A1 が関与していることを明らかにしました。
- 薬の変更や歯肉を切除する必要のない新規治療法の開発が期待されます。

### 【概要】

広島大学病院歯周診療科 松田真司助教、大学院医系科学研究科歯周病態学研究室 水野智仁教授らのグループは、薬物性歯肉増殖症の発症に核内受容体 NR4A1(\*1)が関与していることを明らかにしました。

薬物性歯肉増殖症は3種類の薬（免疫抑制薬、降圧剤のカルシウム拮抗薬、抗てんかん薬）の副作用で、歯肉が腫脹する疾患です。決定的なメカニズムが不明のため、飲んである薬の変更や中止をするか、歯肉を外科的に切除する治療法しかありません。

核内受容体の NR4A1 は皮膚や肺の線維化を抑えることが分かっていました。本研究で、シクロスポリン（免疫抑制薬）、ニフェジピン（降圧剤）、フェニトイン（抗てんかん薬）が歯肉組織の NR4A1 の発現を抑制していることを見出しました。さらに、その結果として歯肉組織の線維化を引き起こしていることが分かりました。

今回の研究成果から、薬を変更することや、歯肉切除を必要としない治療法の開発が期待されます。

本研究成果は2021年6月10日午前10時、「The FASEB Journal」に掲載されました。

### <発表論文>

#### 論文タイトル

The role of nuclear receptor 4A1 (NR4A1) in drug-induced gingival overgrowth.

### 著者

畑野紗希、松田真司、岡信愛、古玉大祐、目見田匠、加治屋幹人、應原一久、藤田剛、水野智仁、栗原英見

### 掲載雑誌名

The FASEB Journal

### DOI

10.1096/fj.202100032R

### 【背景】

薬物性歯肉増殖症は免疫抑制薬、降圧剤のカルシウム拮抗薬、抗てんかん薬の副作用で、歯肉が肥厚する疾患です。

異なる薬理作用を持つ3種類の薬でなぜ同じように歯肉が肥厚するのか、決定的なメカニズムは解明されていませんでした。そのため、根本的な治療法はなく、薬を変更するか、歯肉切除を行うしかありませんでした。服用している薬で疾患が良くコントロールされている場合、薬を変更することは容易ではなく、また歯肉切除術を行っても薬を飲み続ける限り再発する場合もあり、根本的な治療法とは言えません。また、歯肉が肥厚することで、口腔衛生状態は不良となり自身でブラッシングができない入院中の患者さん等では、より深刻な問題となっていました。

### 【研究成果の内容】

本研究では、研究グループがこれまでに作製に成功していた動物の薬物性歯肉増殖症モデルや、ヒトの歯肉線維芽細胞を使用してそれぞれの薬が核内受容体 NR4A1 の発現を抑制していることを確認しました。

NR4A1 はトランスフォーミング成長因子β (TGF-β) (\*2)の作用を抑制することで、過剰なコラーゲン産生を抑制することが知られています。3種類の薬が NR4A1 の発現を抑制することで、反対にコラーゲンの産生が増強され、結果として歯肉肥厚を起こしていることが分かりました。

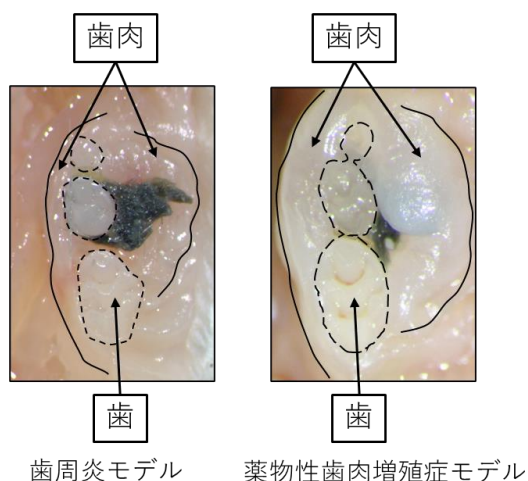


図 1 薬物性歯肉増殖症マウスモデル (右)

歯周炎モデルにシクロスポリンを投与することで薬物性歯肉増殖症を発症するモデル

薬物性歯肉増殖症動物モデルの歯肉組織中のNR4A1の発現が減少していることを確認

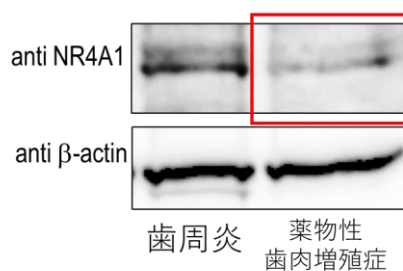


図 2. 薬物性歯肉増殖症モデルマウスの NR4A1 の発現。

歯肉中の NR4A1 の発現が歯肉増殖症モデルでは減少していることを確認。

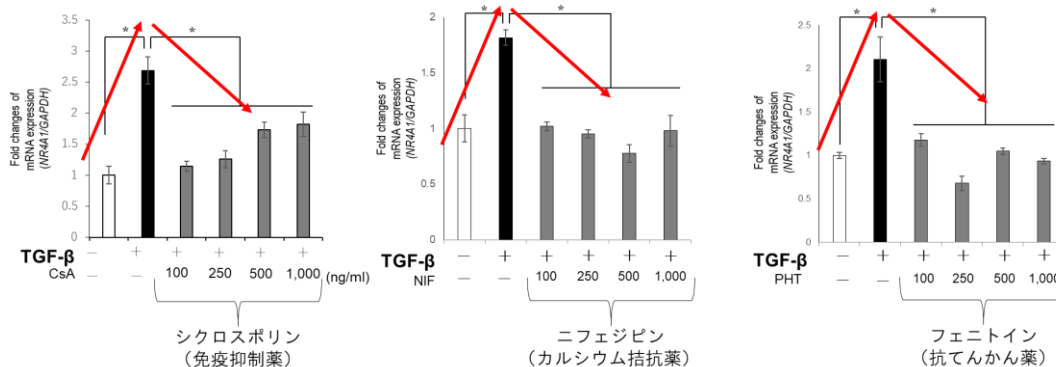


図 3. 薬剤による歯肉線維芽細胞の NR4A1 の発現抑制

ヒト歯肉線維芽細胞を TGF-β で刺激することによって NR4A1 の mRNA 発現は上昇、その発現上昇は3種類の薬 (シクロスポリン、ニフェジピン、フェニトイン) の投与によって抑えられた。

### 【今後の展開】

本研究結果から今後、NR4A1 を標的とすることで、薬の変更や歯肉を切除することなく、歯肉の増殖を抑制することのできる治療法の開発が期待されます。

### 【参考資料】

\*1 (核内受容体 NR4A1)・・・ステロイドやホルモンなどの受容体であり、リガンドが結合すると細胞質と核を移動して転写の制御等を行う。NR4A1 はオーファン核内受容体の一つで、生体内でリガンドが同定されていない核内受容体。

\*2 (トランスフォーミング成長因子 $\beta$ )・・・増殖因子の一つで、組織形成において細胞の分化や増殖を制御する。TGF- $\beta$ の過剰な働きにより様々な組織の線維化を促進することも知られている。

### 【お問い合わせ先】

大学病院 歯周診療科 助教 松田 真司 大学院医系科学研究科 歯周病態学研究室 教授 水野 智仁 Tel : 082-257-5663 FAX : 082-257-5664 E-mail : matsudas@hiroshima-u.ac.jp E-mail : mizuno@hiroshima-u.ac.jp
--

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）