

[最近のトピックス]

歯周病の発症・進行とアポトーシス

加藤 幸紀, 中島 啓介, 古市 保志

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野

Satsuki KATO, Keisuke NAKASHIMA, and Yasushi FURUICHI

Department of Oral Rehabilitation, Division of Periodontology and Endodontology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

歯周病は、歯を支持する歯周組織の破壊により口腔機能に著しい障害をもたらす疾患である。この歯周病の発症には歯周病原細菌と呼ばれる一部のグラム陰性桿菌が深く関与していることが明らかにされている。歯周病原細菌は、リポ多糖 (LPS)・線毛・コラゲナーゼなど多くの病原因子を産生し、これらの病原因子が作用して歯周組織を破壊すると考えられている。歯周病原細菌のひとつである *Actinobacillus actinomycetemcomitans* はさまざまな型の歯周炎の発症に深く関与している。本菌は、①歯肉上皮への侵入②ロイコトキシン等の外毒素による細胞破壊③細胞増殖抑制因子の産生④LPSによる細胞活性化、などの能力を有していることが明らかにされている。我々は、*A. actinomycetemcomitans* がマウスマクロファージ細胞株J774.1およびヒト口腔上皮細胞株KBやヒト歯肉から分離した上皮細胞に細胞死を惹起し、この細胞死は、DNA断片化の上昇、TUNEL陽性細胞の検出およびカスパーゼ3活性の上昇からアポトーシスによるものであることを明らかにした。赤痢の原因菌である *Shigella* 菌や病原性大腸菌といったグラム陰性細菌は、上皮細胞やマクロファージ細胞に付着・侵入した後に細胞内で増殖し、アポトーシスによる細胞死を惹起して病原性を発揮することが明らかにされていることから、歯周病原細菌に感染した細胞のアポトーシスが歯周病の発症や進行に関与している可能性を報告した。さらに我々はヒト免疫細胞における感染後の細胞動態について検討するために、*A. actinomycetemcomitans* をヒト単球細胞由来のTHP-1細胞に感染させる *in vitro* の実験系を確立し、感染細胞のアポトーシス発現について検討した。この結果、細胞内のp38 MAPキナーゼの活性が上昇し、アポトーシスによる細胞死を発現することを明らかにした (*J Med Microbiol* 54:293-298, 2005)。さらに、TNF- α を抑制するTNF- α アンタゴニストあるいは抗

TNF- α 抗体を感染実験系に加えたところ、TNF- α 産生とp38活性が抑制され (図1)、さらにはアポトーシスによる細胞死を抑制する結果を得た (図2)。TNF- α はマクロファージ/単球から産生されるサイトカインであり、好中球や血管内皮細胞に働いて炎症反応から免疫系への情報伝達を担い、細胞死を制御するとともに骨破壊にも関与する。近年、細菌感染症でのToll like receptor (TLR) の役割が注目されている。なかでもTLR2とTLR4は免疫細胞における微生物認識機構として機能し、免疫応答に関与していると報告されている。我々は現在までに、感染THP-1細胞ではTLR2が有意に増加するが、TLR4に変化は認められないといった結果を得ている。今後、歯周病原細菌感染細胞のアポトーシス発現とTNF- α ・TLRの関係について詳細に検討し、歯周病の治療法の開発を行う予定である。

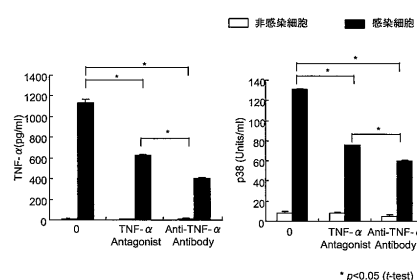


図1 *A. actinomycetemcomitans* 感染THP-1細胞におけるTNF- α 産生およびp38活性について

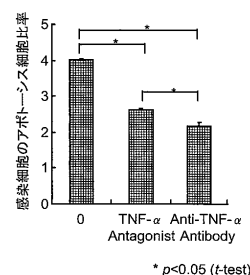


図2 *A. actinomycetemcomitans* 感染THP-1細胞におけるアポトーシス発現について