

## [学会記録 I]

## 第22回東日本歯学会学術大会 定例講演会

## 歯周疾患発症機序試論：病原性バイオフィームによる歯周自然免疫システム

松本歯科大学歯科薬理学講座  
王 宝禮 教授

生体の防御機構として免疫系は、大きく「自然免疫系 (innate immunity)」と「獲得 (適応) 免疫系 (adaptive immunity)」に分類されている。生体内に生じる免疫機能の数々は、数種類の免疫担当細胞によって行われ、生体防御システムのなかで活躍している。自然免疫系とは、抗原性を示す傷害に対する、一次的な防御線となり、皮膚や、補体、リゾチーム、非リンパ球系細胞 (骨髄系幹細胞) である好中球やマクロファージなどの構成要素からなる。獲得免疫系とは、病原体の構造を認識するリンパ球による免疫機構であり、さらに、液性免疫 (humoral immunity) と細胞性免疫 (cell-mediated immunity) に分けられる。これまで、自然免疫は病原体を非特異的にしか認識できないとされてきたが、新しい自然免疫の概念においては、病原体 (非自己) に共通する分子構造、病原体の一群に共通する分子構造、病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns, : PAMP) を認識できる。自然免疫系の受容体がPAMP受容体と総称された。PAMPの認識機構に極めて重要な役割を果たす膜タンパク質受容体としてToll様受容体 (Toll-like receptor : TLR) が登場した。現在まで10以上のTLRがクローニングされ、ファミリーを形成していることが判明した。それぞれのTLRには、様々な病原体認識機構が報告されている。そのうちのひとつToll-like receptor 4 (TLR 4) が、リポ多糖 (LPS) 低応答性のマウスにおける原因遺伝子であることが判明され、TLR 4 がLPSの病原体認識を担っていることが明らかに

された。これらの発見は、1996年にHoffmannらと1997年にJanewayらからの報告であり、僅か数年前のことである。そして、歯周病に対しても自然免疫の新しい扉は叩かれ始めた。

歯周病の免疫学的研究は、1976年に、歯周病の発症過程を開始期病変期、初期病変期、確立期病変期、発展期病変期の4期に分類し説明したPageとSchroederに始まった。この報告は、歯周病が局所免疫応答に伴い、病態を形成していくことを示唆しているものであった。私の研究グループは、歯周病原因菌であるグラム陰性細菌群のPorphyromonas gingivalis (P.g.菌) による、歯周病罹患歯肉組織内の細胞間の複雑なサイトカインネットワークを解明してきた。最近になり、歯周病患者の歯周ポケット内の病原性バイオフィームから遊離し、歯周組織に侵入したP.g. 菌の外膜構成成分の一つである菌体内毒素LPSが、歯肉細胞膜上のTLR 4 に結合後、アダプター分子であるMyD88がセリン/スレオニンキナーゼであるIRAKを活性化し、リン酸化を誘導し、核内転写制御因子のAP-1, NFκ-Bを活性化することによって、IL-1などのサイトカインが産生され、マクロファージ、好中球を活性化し、病原体を攻撃していく、生体防御系を発見した。これまでにない、新しい歯周自然免疫システムの解明であった (Crit Rev Oral Biol Med, 2002)。すなわち、歯周組織に特有に存在する歯肉細胞は、樹状細胞による自然免疫系と同様に、初期に歯周病原因菌のPAMPに対しての認識に積極的に関与し、獲得免疫反応の誘導機能を有する可能性を明ら

かにした。以上より、歯周疾患機序試論の仮説を構築した。

現在、歯周組織におけるPAMPの実態解明

は、病原体初期認識機構の全容につながり、臨床床面から遺伝子診断、ワクチン開発に発展している。