

最近のトピックス

サイトカインと歯周疾患

歯科保存学第2教室

山崎和久

サイトカインは以前にはリンホカインという名前で呼ばれ、多彩な細胞性の反応に関与する物質であり、活性化リンパ球によって産生されるポリペプチドの事を指していた。リンホカインは元来リンパ球のみが産生すると考えられていたが、現在では産生する細胞も免疫系の細胞に限定されないことがわかってきており、最近ではより一般的なサイトカインという名前にとって換わられてきている。

従来、様々なサイトカインがその生物学的作用により命名されていた。例えば現在 Interleukin (IL) -1 と呼ばれるサイトカインは、研究対象の違いにより、リンパ球活性化因子、内因性発熱因子、単核細胞因子等の様々な名前が与えられていたが、遺伝子クローニングの成功によりすべて同じものであることが判明した。現在までに遺伝子の構造がわかっているサイトカインはILとして11を数え、その他 γ -IFN、TNF- α 、 β などがよく知られている。これらの多くのものが歯周炎に関係していると考えられており、中でもIL-1とIL-6は以下に述べるような理由により注目を集めている。

IL-1については、(1)歯周炎罹患部位の歯肉溝滲出液中に高濃度のIL-1が検出される。(2)恐らく全ての有核細胞がなんらかの形でIL-1を産生する能力があると考えられているが、マクロファージ、多形核白血球、上皮細胞、ランゲルハンス細胞、線維芽細胞、T細胞、B細胞など有力な産生細胞は歯周組織にも多数見られ、特に炎症が強い場合にはその数を増している。(3) *in vitro* でこれらの細胞のIL-1産生を刺激する主要な物質としてlipopolysaccharide, muramyl dipeptideといった細菌由来の物質が挙げられている。(4)IL-1の作用として、恐らく骨芽細胞を介する破骨細胞の活性化、線維芽細胞によるコラゲナーゼ、プロスタグランジン(PG)-E₂及びIL-6産生の増加、単球によるPGE₂、IL-1産生の亢進、T、Bリンパ球の活性化等が報告されているが、炎症歯肉中ではコラゲナーゼ活性、PGE₂量が著明に上昇している。

さらに歯槽骨吸収は歯周炎の大きな特徴のひとつであるが、IL-1が破骨細胞活性化因子の最有力物質であることを考えると病変の進行を考えるうえで非常に興味深い。これまでのところIL-1と歯槽骨吸収の直接的な因果関係は明らかになっておらず、今後の解明が待たれる。

IL-6もIL-1同様に多種多様な細胞によって、構

成的あるいは非特異的リンパ球マイトゲンを含む種々の刺激の結果として産生される。機能的多様性もまたIL-1と類似しているが、最もよく知られているのが活性化B細胞の形質細胞への分化を促進するという作用である。歯周炎の組織像はB細胞/形質細胞の優勢な浸潤を特徴とし、1960年代には Plasmacytoma として報告されたこともあるくらいである。歯肉線維芽細胞は他の部位の結合組織細胞と同様、*in vitro* でIL-1の作用によりIL-6を産生する。炎症の過程でIL-1により誘導された結合組織細胞のIL-6産生は局所での免疫グロブリン産生を促進し、防御機構の一翼を担っているのかも知れない。

IL-1インヒビターの存在については以前からいくつかの報告があったが、つい最近遺伝子のクローニングに成功し、その存在が証明された。IL-1インヒビターはIL-1の過剰産生による炎症や免疫応答の行き過ぎをコントロールするものとして注目されているが、さらに一步進んで薬剤としての応用も期待されている。末梢血より分離した多形核白血球や単球を歯周病関連細菌とともに培養した場合にIL-1よりもむしろIL-1インヒビターの産生が見られることもあり、歯周炎の発症時期や進行のパターンが患者によって大きく異なることを考えると、IL-1だけでなく、IL-1インヒビターについての検索も重要な課題になると思われる。

サイトカインは炎症、免疫応答とは切り離せない重要なメディエーターであるが、歯周疾患に於ける役割についての研究はまだ始まったばかりといっても過言ではない。それだけに解明されなければならない課題もたくさんあり、今後の展開が期待される。

参 考 文 献

- 1) Dinarello, C. A. :An update on human interleukin-1:From molecular biology to clinical relevance. J. Clin. Immunol. 5 : 287-297, 1985.
- 2) Walsh, L. J. et al. :Interleukin-1 and interleukin-1 inhibitor production by human adherent cells stimulated with periodontopathic bacteria. Archs. oral Biol. 34 : 679-683, 1989.
- 3) Yamazaki, K. et al. :Effects of periodontopathic bacteria on IL-1 and IL-1 inhibitor production by human polymorphonuclear neutrophils. Oral Microbiol. Immunol. 4 : 193-198, 1989.
- 4) Hannum, C. H. et al. :Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature 343 : 336-340, 1990.