

学位研究紹介

歯肉炎および歯周炎組織における Toll 様受容体およびインターフェロン $\alpha 1$ の遺伝子発現定量解析

Quantitative messenger RNA expression of Toll-like receptors and interferon- $\alpha 1$ in gingivitis and periodontitis

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
摂食環境制御学講座 歯周診断・再建学分野

梶田 桂子

Division of Periodontology,

Department of Oral Biological Science,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental
Sciences

Keiko Kajita

【目 的】

歯周炎は細菌感染によって引き起こされる慢性感染症である。一方で歯周炎組織より単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウィルスなどのウイルス核酸が検出されており、歯周炎の病態形成におけるウイルスの関与も示唆されている。細菌やウイルス由来の種を超えて保存された抗原は Toll-like receptors (TLRs) で認識されるが、歯周炎組織における TLR family の遺伝子発現に関する報告は少なく、特に核酸認識に関わる受容体については全く報告がない。

よって本研究の目的は、歯肉炎群と歯周炎群で ① TLRs およびウイルス感染により産生が誘導され、強力な抗ウイルス作用をもつ interferon- α (IFN- α) の発現を比較、②各ウイルスに対する血清抗体陽性率を比較、③ TLR7, 9 を高発現し、ウイルス感染における IFN- α 産生の主体となる形質細胞様樹状細胞の出現頻度を比較することにより、歯周炎の病態形成におけるウイルス関与を明らかにすることである。

【材料および方法】

新潟大学医歯学総合病院歯周病診療室並びに歯科総合診療部を受診した歯周炎患者群（以下歯周炎群）59 名

と歯周炎に罹患していないコントロール被験者群（以下歯肉炎群）27 名を被験者とした。歯周手術および矯正便宜抜歯時に病変部よりポケット上皮を含む歯肉組織を採取しトータル RNA を抽出、cDNA を合成した後、リアルタイム PCR 法にて遺伝子発現定量解析を行った。同時に歯周炎群 21 名、歯肉炎群 19 名から採血を行い、各ヘルペスウイルスに対する血清抗体価を ELISA 法にて測定した。さらに歯周炎群 7 名、歯肉炎群 2 名から歯肉組織を採取し連続凍結切片を作成、形質細胞様樹状細胞のマーカー分子 BDCA-2 に対する免疫組織学的解析を行った。

【結 果】

- (1) TLR 2, 4, 7, 9 の遺伝子発現は歯肉炎群と比較して歯周炎群において有意に高かった。(図 1)
- (2) TLR 5 の遺伝子発現は 2 群間で差は認められなかった。(図 1)
- (3) IFN- $\alpha 1$ の遺伝子発現は歯肉炎群と比較して歯周炎群において有意に高かった。(図 1)
- (4) ヒトサイトメガロウイルスに対する抗体陽性率は、有意差はないものの歯周炎群で高い傾向が見られた。(表 1)
- (5) 単純ヘルペスウイルス、EB ウィルスに対する抗体陽性率は 2 群間で差は認められなかった。(表 1)
- (6) 歯周炎群の切片 7 例中 4 例において BDCA-2 陽性細胞がポケット上皮下の結合組織中にわずかに認められた。一方、歯肉炎群の切片では認められなかった。(図 2)

【考 察】

本研究により、歯周炎組織において細菌由来の脂質抗原を認識する TLR2, 4 だけでなく、核酸抗原を認識する TLR7, 9 の発現が上昇していることがはじめて示された。TLR9 はウイルス DNA だけでなく細菌由来

	歯肉炎群 (%) N = 19	歯周炎群 (%) N = 21	P-value
単純ヘルペスウイルス	52.6	76.2	0.12
サイトメガロウイルス	73.7	95.2	0.057
EB ウィルス	94.7	95.2	0.94

表 1 各ウイルスに対する血清抗体陽性率 (カイ 2 乗検定, P 値 < 0.05 をもって有意差あり)

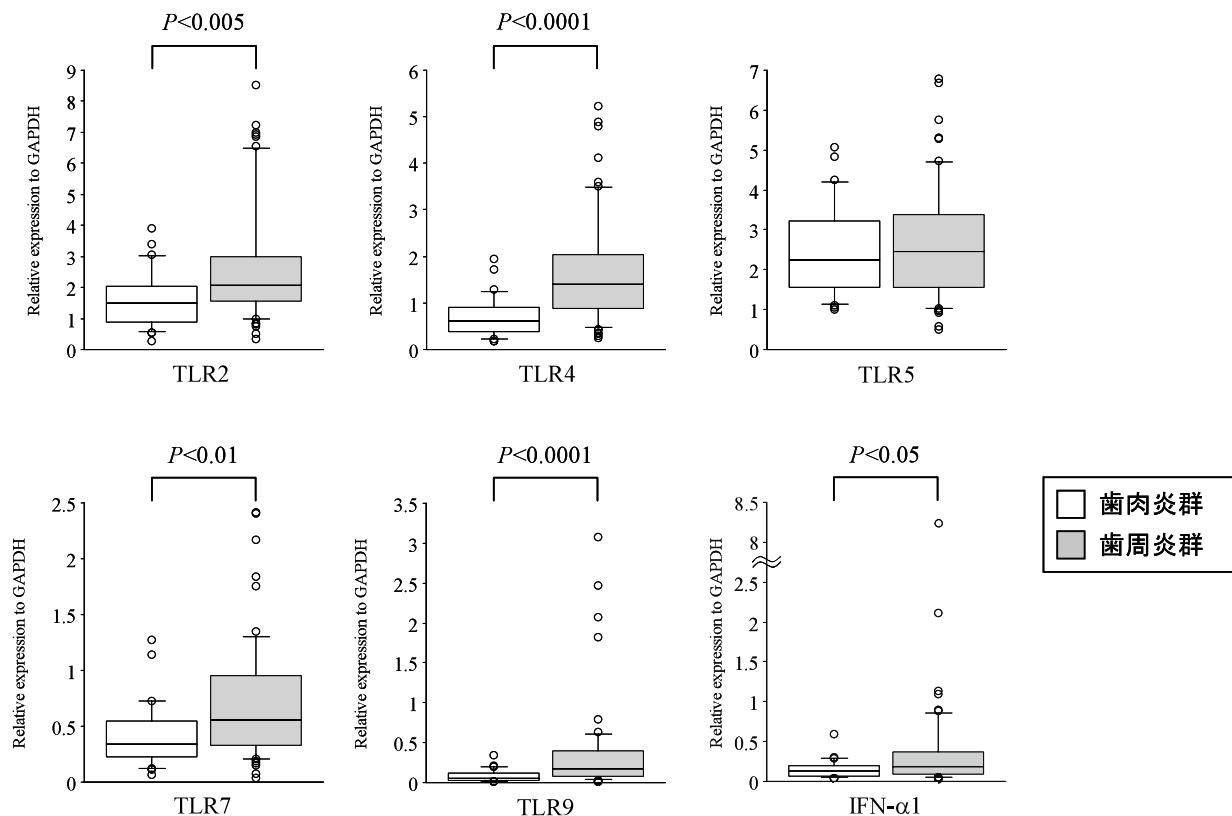


図1 各 Toll 様受容体および IFN- α 1 の遺伝子発現比較
(Mann-Whitney U-検定, TLRs は P 値 < 0.01 (Bonferroni 補正適用), IFN- α は P 値 < 0.05 をもって有意差あり)

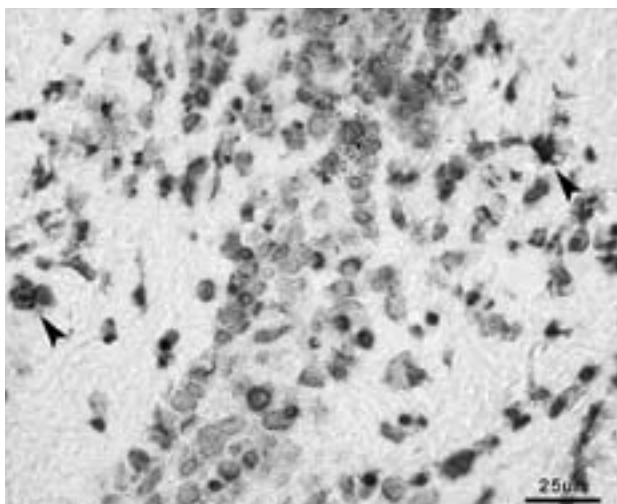


図2 歯周炎組織における BDCA-2 陽性細胞 (矢頭) の免疫染色像

DNA も認識するため TLR9 の歯周炎群での発現上昇は必ずしもウイルスの関与を意味しない。また、形質細胞様樹状細胞だけでなく B 細胞をはじめとする免疫系細胞も TLR7, 9 を発現しており、歯周炎組織中に形質細胞様樹状細胞がわずかしが認められなかったこと、ウイルスに対する抗体陽性率に 2 群間で有意な差が認められなかったことから歯周炎群での TLR7 および TLR9 の

有意な発現上昇は歯肉炎群との細胞構成の違いが影響している可能性が考えられた。しかしながら IFN- α の発現も歯周炎群で有意に高いものであり、ウイルス感染が歯周炎の病態形成に関与している可能性も否定できない。

【結 論】

歯周炎の病態形成にはウイルス由来の抗原も含め、様々な微生物由来の抗原が関与している可能性が示唆された。

【参考文献】

Kajita K, Honda T, Amanuma R, Domon H, Okui T, Ito H, Yoshie H, Tabeta K, Nakajima T and Yamazaki K : Quantitative messenger RNA expression of Toll-like receptors and interferon-1 in gingivitis and periodontitis. Oral Microbiol Immunol, 22 (6) : 398-402, 2007.

(図は全て参考文献より改変して引用)