

学位研究紹介

慢性炎症性歯周疾患組織における補助刺激分子の発現

Differential expression of costimulatory molecules in chronic inflammatory periodontal disease tissue

新潟大学歯学部歯科保存学第二講座  
 織間可寿子, 山崎和久, 青柳敏彦, 原 耕二  
 Department of Periodontology,  
 Niigata University School of Dentistry  
 Kazuko Orima, Kazuhisa Yamazaki  
 Toshihiko Aoyagi and Kohji Hara

歯周炎罹患歯肉組織ではB細胞と形質細胞の細胞浸潤が優勢であるが、多数のT細胞も存在する。この浸潤T細胞の活性化によってB細胞の分化、増殖、それに続く抗体産生が調節されている。T細胞依存性のB細胞活性化は細胞間接着と活性化T細胞が産生するサイトカインが必要であり、それに必要な様々なレセプター-リガンド経路が報告されている。近年、CD28, CTLA-4/B7(CD80, 86)経路, CD40L/CD40経路が液性免疫応答と細胞の機能調節に重要な役割を果たしていることが明

らかにされている[1, 2]。そこで、慢性炎症性歯周組織における補助刺激分子を介した活性化経路CD28, CTLA-4/B7(CD80, 86)経路, CD40L/CD40経路の関与を知る目的で、歯周炎罹患歯肉組織におけるそれらの補助刺激分子の発現を免疫組織化学的手法を用いて検索した。また、健康人末梢血を用いてT細胞上のCD28, CTLA-4, CD40Lの発現, B細胞上のCD80, CD86の発現をフローサイトメトリーを用いて経時的に検索した。

その結果、歯周炎罹患歯肉組織中のT細胞及びB細胞のほとんどが各々CD28及びCD80, CD86, CD40を発現していること、T細胞上のCD40L, CTLA-4の発現は低いが、その発現はreciprocalであることが明らかとなった(図1, 2)[3]。

活性化T細胞に発現されるCD40LはB細胞上のCD40と結合してB細胞を活性化させ、B細胞を介した液性免疫において重要な役割を果たしていると言われている。歯周炎罹患歯肉組織においてCD40Lの発現は症例間でかなり異なっていたが、CD40はほとんどのB細胞に発現していた。このことから、歯周炎罹患歯肉組織におけるCD40L陽性活性化T細胞はCD40との結合を介してB細胞を刺激して増殖させ、形質細胞への分化、それに続く抗体産生を引き起こしていると考えられる。

また、このCD40L/CD40経路を介したシグナルによってCD80, CD86の発現が誘導されることが報告されている。CD80, CD86は活性化B細胞, 単球, マクロファージ

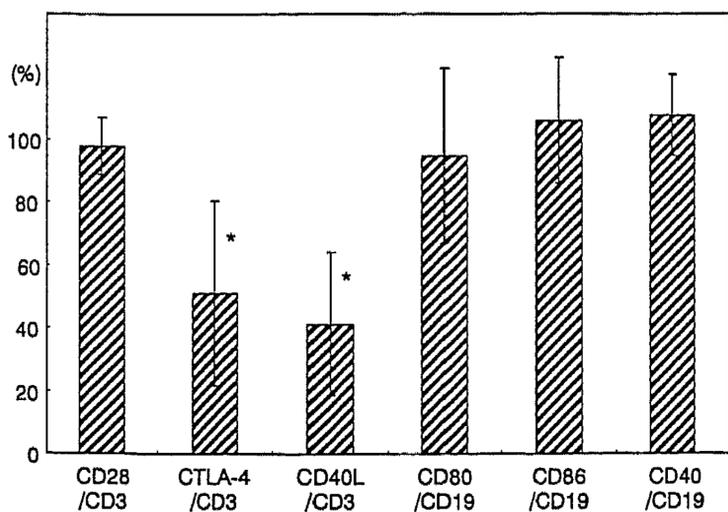


図1 歯周炎罹患歯肉組織中の各補助刺激分子の発現の割合  
 CD86, CTLA-4, CD40LはCD3陽性細胞数に対する割合, CD80, CD86, CD40はCD19陽性細胞数に対する割合を示す。

\* CTLA-4, CD40LはCD28に対して有意に低かった。(p<0.01)

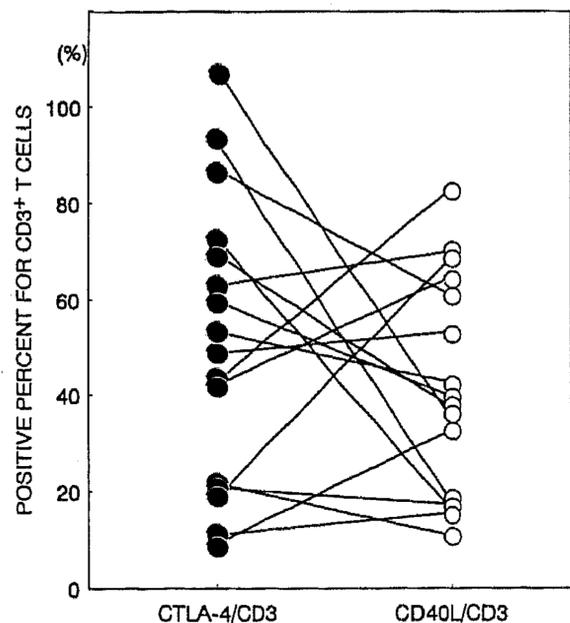


図2 歯周炎罹患歯肉組織中のCD3陽性細胞に対するCTLA-4, CD40L陽性細胞数の割合

線で結ばれたプロットは同一症例を示す。

など主に抗原提示細胞に発現すると言われている。歯周炎罹患歯肉組織においてほとんどのB細胞にCD80, CD86発現がみられたことから、歯周炎罹患歯肉中のB細胞は活性化状態であることがわかる。さらに、これらの発現割合はほぼ同程度であったが、CD86陽性細胞の割合がより高い症例がみられた。B細胞上でのCD86発現は活性化後急速に、CD80は遅れて発現の増強が起こることから、CD86は活性化の初期のステージを、CD80は後期のステージを反映していると考えられる。

歯周炎罹患歯肉組織ではIL-4産生メモリーT細胞が高い割合で存在していることが報告されており[4], さらにIL-4はB細胞上のCD80, CD86のより有力な誘導因子のひとつと言われている。実際に、B細胞の刺激培養にIL-4を添加するとCD80, CD86の発現が増強され、それはCD86でより高かった。以上のことから、メモリーT細胞によるIL-4産生はB細胞の活性化によりCD80, CD86を発現させ、活性化B細胞とメモリーT細胞の反応を増強させ、過剰のB細胞活性化状態を生じさせることになると考えられる。

CD28/CD80, CD86経路は抗原提示細胞とT細胞の相互作用において、TCRとMHC/peptide複合体の結合の他に二次シグナルとしてT細胞活性化に必要不可欠と言われている。CD28は恒常的にT細胞上に発現しており、歯周炎組織中でもCD3陽性T細胞の98%に発現がみられた。CD80, CD86のもう一つのリガンドであるCTLA-4は静止期T細胞には発現はみられないが、T細胞の活性化によって発現が誘導される。CD28がT細胞活性化

に関与しているのに対して、CTLA-4はT細胞の活性化に抑制的なシグナルを伝達することが近年報告されている。

T細胞の活性化の初期に発現しB細胞の活性化に関与しているCD40LとT細胞の活性化に抑制的に作用するCTLA-4の発現の割合が相反する症例が多かったことから、これらの分子の多様な発現は歯周炎罹患歯肉組織中の免疫学的なB細胞の活性化状態を反映し、歯周疾患の活動度の指標となる可能性が示唆された。

### 参 考 文 献

- 1) Lenschow DL, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Ann Rev Immunol* 1996 ; 14 : 233-58.
- 2) Banchereau J, Bazan F, Blanchard D et al. The CD40 antigen and its ligand. *Ann Rev Immunol* 1994 ; 12 : 881-922.
- 3) Orima K, Yamazaki K, Aoyagi T, Hara K. Differential expression of costimulatory molecules in chronic inflammatory periodontal disease tissue. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 115 : 153-60.
- 4) Yamazaki K, Nakajima T, Gemmell E, Polak B, Seymour GJ, Hara K. IL-4- and IL-6-producing cells in human periodontal disease tissue. *J Oral Pathol Med* 1994 ; 23 : 347-53.