

吉岡 英将 論文内容の要旨

主 論 文

Analysis of the Activity to Induce TLR2- and TLR4-Mediated Stimulation of Supragingival Plaque

(歯肉縁上プラークの TLR2 および TLR4 を介する刺激誘導作用の解析)

(吉岡 英将、吉村 篤利、金子 高士、Douglas T. Golenbock、原 宜興)

(Journal of Periodontology、掲載時期は未定)

[ページ数未定]

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

(主任指導教員：原 宜興教授)

緒 言

口腔清掃の不良による歯面へのプラークの付着は、歯肉炎ならびに歯周炎の発症と密接に関与していることが知られている。1960年代にLöeらにより実験的歯肉炎が報告されて以来、数多くの論文でプラークの付着と歯肉炎の関係が明らかにされてきた。即ち、口腔清掃を中断すると数日間で全ての被験者にプラークが付着し、歯肉炎が発症する。一方、歯周炎の発症には単にプラークの蓄積のみならず、*Porphyromonas gingivalis* や *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* など数種の歯周病原細菌の感染が関与していることが示唆されている。歯周病は、このようにプラークの付着により歯周組織に炎症が引き起こされることにより、発症・進行すると考えられるが、これまでプラーク自体の炎症を誘導する作用が歯周病とどのように関係しているのかは明らかにされてこなかった。本研究では、自然免疫系の活性化に中心的役割を果たす Toll-like receptor (TLR) のうち、菌体成分の認識に特に重要な TLR2 と TLR4 に注目し、被験者から採取した歯肉縁上プラークの TLR2 および TLR4 依存的刺激作用を測定し、被験部位の臨床パラメーターとの関連性について解析した。また、プラーク中の歯周病原細菌 *P. gingivalis*、*A. actinomycetemcomitans* や非歯周病原細菌 *Streptococcus mutans* の存在比率と TLR2 および TLR4 依存的刺激作用との関連についても解析した。

対象と方法

長崎大学病院むし歯・歯周病治療室受診患者で、研究参加に同意の得られた144人の上顎左側中切歯から歯肉縁上プラークを採取し、被験部位のプラークスコア(PIS)、歯肉出血指数(BOP)、ポケットの深さ(PD)、クリニカルアタッチメントレベル(CAL)を記録した。TLR2およびTLR4依存的刺激作用は、CHO細胞由来NF- κ B依存性レポーター細胞(CHO/CD14、7.19/TLR2)を歯肉縁上プラーク並びに標準リガンド(高純度*Escherichia coli*由来 LPSおよびMALP-2)で刺激し、レポーター分子CD25の発現量をフローサイトメトリー法で測定し、各サンプルにより誘導されたCD25発現量を標準曲線と対比することによりTLR2およびTLR4依存的刺激作用を算出した。プラーク中の*P. gingivalis*、*A. actinomycetemcomitans*、*S. mutans*菌数および総菌数は、TaqManプローブを用いたreal-time PCR法で解析した。

結 果

PIS、BOP値が大きい歯面から採取したプラークは、TLR4依存的刺激作用が有意に高かったが、TLR2依存的刺激作用に有意差は認められなかった。

PD、CAL値が大きい歯面から採取したプラークは、TLR2依存的刺激作用が有意に低かったが、TLR4依存的刺激作用に有意差は認められなかった。

PIS、BOP、PD、CAL値が大きい歯面から採取したプラークは、TLR2依存的刺激作用に対するTLR4依存的刺激作用の比率(TLR4/TLR2)が有意に高かった。

また、PIS、CAL値が大きい歯面から採取したプラークは、*P. gingivalis*菌数が有意に多かったが、プラーク中の菌の存在比率とTLR2およびTLR4依存的刺激作用との関連性は、*A. actinomycetemcomitans*の存在比率とTLR4依存的刺激作用の弱い($r_s=0.273$)相関関係以外に認められなかった。

考 察

歯肉縁上プラークのTLR2およびTLR4依存的刺激作用は、それぞれ歯周炎および歯肉炎の臨床パラメーターと負または正の関連性を示した。歯肉縁上プラークのTLR2依存的刺激作用とTLR4依存的刺激作用およびその比率をモニタリングすることは、歯周病のリスク判定に有効であることが示唆された。