

トピックス

スーパー抗原ならびに細菌内毒素による アポトーシスを介した単球のCD80発現調節作用

歯科保存学講座歯周病学分野 高橋 昌宏

このたび、貴大学に赴任させていただきました高橋と申します。今回は研究テーマのごく一部について触れさせていただきます。東北大学歯学部在学中は口腔細菌学講座（熊谷勝男前教授、高田春比古教授）にて研究を進めさせていただきました。ご存知のように口腔内には多種多様な細菌が生息しており、直接あるいは間接的に歯周組織に影響を及ぼしている可能性があります。口腔内に内在する病原因子として偏性嫌気性菌などの存在が注目され、とくにグラム陰性菌由来の内毒素（Lipopolysaccharide; LPS）が、歯周組織を構成するさまざまな細胞に作用して炎症性サイトカイン[インターロイキン(IL)-1, IL-6, IL-8]を誘導する研究は数多く報告されています。

一方、黄色ブドウ球菌や溶連菌感染症による急性感染症、食中毒の病原毒素であるエンテロトキシンや毒素性ショック症候群の病原毒素なども様々な報告がなされています。スーパー抗原は、T細胞抗原レセプター (TCR) のV β 鎖、単球、マクロファージなどのアクセサリ細胞の細胞表面のMHCクラスII分子との結合を介してT細胞に刺激が伝達され、その抗原特異的に細胞増殖を開始し、免疫応答を引き起こすことが知られています。つまり腸管粘膜に対して直接的な毒性をもつのではなく、T細胞に作用することが知られています。この際、抗原提示細胞上のCD80, CD86分子とT細胞上のCD28分子と相補的な結合を介した補助シグナルの伝達が必要となります。(co-stimulatory molecules)。この刺激は獲得免疫の作用発現に欠かせないものです。研究では主に代表的なスーパー抗原である、SEB *staphylococcal enterotoxin B*を用いました。SEB刺激によりヒト末梢血単球細胞表面にCD80を発現した細胞の割合が優位に上昇しておりました。一方、CD86分子の誘導は確認されませんでした。CD80分子

の発現はおもにIFN γ 依存性であることが確認されました。次にこの細胞の割合の変化は、アポトーシスによりもたらされるのではないかとの作業仮説をたて、CD80分子を発現した単球のアポトーシスに対する感受性を解析しました。アポトーシスとは特定の細胞にプログラム死を誘導し、それらの細胞の機能を制限することにより、組織あるいは生体の機能の恒常性（ホメオスタシス）をもたらす現象として知られています。SEB添加後、培養初期から可溶性Fas Ligandが産生されることも確認しました。CD80分子を発現していない単球は選択的にアポトーシスによりその割合が減少し、結果としてCD28分子とCD80分子の間に相補的な結合が生ずる確率が高まり、免疫活性が生ずると考えました。また、CD80分子を発現した単球細胞の割合はLPSの作用により低下することが確認されました。LPSは単球のアポトーシスを抑制し、結果としてCD80分子の発現する割合が低下すると考えました。リコンビナントサイトカインを用いた実験の結果、IL-4, IL-10により抑制されることが示唆されました。

現在ではアジュバントを用いて、患者本人の免疫活性を高め、外科手術が困難な症例に臨床応用されるケースが増加しています。今回のテーマも正常組織に対し、あたかも外来生物に対するように攻撃を加える免疫系の活性亢進からもたらされる関節リウマチ、I型糖尿病、紅斑性狼瘡などの自己免疫疾患のモデルになる可能性も考えられます。現在、口腔内の免疫の特性に着目し、研究を推し進めてまいりたいと考えています。

その後、地元の松本歯科大学に移動して、骨代謝について研究を継続させていただきましたが、今回は紙面の都合上、割愛させていただきます。