

氏名	阿久津 功
学位の種類	歯学博士
学位授与番号	博 甲 第 910 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 28 日
学位授与の要件	歯学研究科歯学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文題目	歯周病の発症と進行における T 細胞の関わりについての研究
論文審査委員	教授 村山洋二 教授 加藤慶二郎 教授 谷口茂彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

歯周病は感染症であり、その表現型は宿主防御機能に違いがあるので多様である。免疫担当細胞として、T 細胞は歯周病の発症と進行の過程に終始関わっているはずであるが、歯周病病態に関わる T 細胞の役割は未だ明確ではない。

本研究は、歯周病を多因子性疾患として捉え、遺伝的に規定されているいくつかの T 細胞の因子を歯周病との関わりにおいて位置づけようとするものである。すなわち、歯周病患者末梢血の単核球サブセットの割合と T 細胞機能（増殖能とサイトカイン産生能）を調べ、さらに特徴的な IL-2 産生能を示す被験者については、その機能の発現様式を検討した。

【材料と方法】

1. 被験者：被験者は歯周病患者 48 名と健常者 24 名である。被験者の歯周病病型は若年性歯周炎 (JP)、急速進行性歯周炎 (RP)、成人性歯周炎 (AP)、および健常 (HP) に分類した。被験者の臨床所見はプラーク沈着、歯周ポケット長、および歯槽骨吸収を示す指数で表した。
2. 単核球およびリンパ球の調整：単核球（単球を含む）およびリンパ球（単球を含まない）は末梢血から分離し、ウシ胎児血清を 10% の割合に含む RPMI 1640 培地に浮遊した。
3. 単核球サブセットの同定：単核球中の全 T 細胞、全 B 細胞、ヘルパー／インデューサー T 細胞、およびサプレッサー／サイトトキシク T 細胞は、それぞれ単クローン抗体 CD 3、CD 20、CD 4、および CD 8 抗体を用いて間接蛍光抗体法によって同定した。また、単球は単核球をギムザ染色した後、形態学的に判別した。
4. T 細胞機能：T 細胞機能は増殖能と IL-2、IFN- γ 、および TNF- α の産生能によって表した。単球存在下の T 細胞機能は CD 3 抗体存在下で単核球を培養して調べ、単球

非存在下のT細胞機能は、CD 3 抗体と phorbol myristate acetate (PMA), あるいは ionomycin と PMA 存在下でリンパ球を培養して調べた。増殖能は被験細胞が取り込む [3 H]-thymidine 量を, IL-2 産生能は培養上清の CTLL-2 増殖促進活性を指標にして表した。IFN- γ および TNF- α 産生能は, 培養上清中の IFN- γ および TNF- α 活性をもって表した。

【結 果】

1. 単核球サブセットの割合：単核球サブセットの割合は, 被験者の個人差が大きかった。また, サプレッサー／サイトトキシックT細胞の割合を除いて, 歯周病の臨床症状あるいは病型との間に有意な相関はなかった。
2. T細胞機能
 - 1) 単球存在下：T細胞各種機能は個人差が大きかった。また, 歯周病の臨床所見あるいは病型との間に有意な相関はなかった。しかし, 各機能について健常者の平均値 $\pm$ 2 SDの枠外の値を示す被験者は増殖能において4名, IL-2 産生能において6名, IFN- γ 産生能において2名, そしてTNF- α 産生能において1名存在した。
 - 2) 単球非存在下：単球非存在下でのサイトカイン産生能は, 単球存在下でのサイトカイン産生能とは, 相関しなかった。また, 増殖能の低い被験者2名, IL-2 産生能の高い被験者1名, およびIL-2 産生能の低い被験者3名を検出した。
3. IL-2 産生能に関与する細胞内シグナル伝達機構：IL-2 産生能亢進および低下に関わる因子を特定するために, 前項に述べた4名の被験者について, T細胞のシグナル伝達機構を調べた。ionomycin を用いて, CD 3 分子への刺激で細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する過程をバイパスした場合の IL-2 産生能は, バイパスしない場合の IL-2 産生能と有意な正の相関関係を認め, CD 3 抗体刺激による IL-2 産生能が低下した2名の患者および1名の健常者は, ionomycin 刺激による IL-2 産生能も低下していた。しかし, 1名の患者は CD 3 抗体刺激による IL-2 産生能のみが亢進し, 相関を示す回帰直線から著しく逸脱していた。

【考察と結論】

歯周病におけるT細胞の役割は, T細胞の単一の因子を取り上げ, 歯周病の表現型との相関を推計学的に調べても, 明確にならなかった。一方, 歯周病を多因子性疾患として解析すると, IL-2 産生能に極限型を示す被験者を検出した。1名にみられた IL-2 産生能の亢進には, CD 3 分子への刺激により細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する過程が関与し, 3名にみられた IL-2 産生能の低下にはその過程が関与しないことが示唆された。歯周病の発症と進行にはT細胞機能の多様性, さらにそれらの機能を規定する分子の多様性が関わっていることがうかがわれた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、歯周病は多因子が関わって発症・進行する疾患であるという観点から、歯周病患者の単核球サブセットの割合ならびにT細胞機能を末梢血レベルで調べ、特徴的な機能を示す被験者についてはそれぞれの発現様式を検討したものである。歯周病に関わると考えられる因子はすべて個人差が大きく、特定できる因子は被験者間で異なることを示した。さらに、T細胞の機能要因のうちインターロイキン2産生能の極限型の被験者の場合に関しては、その発現様式について細胞内シグナル転送レベルでの示唆に富む解釈を与えた。

この研究は遠大かつ極めて多面的な研究課題に迫る一過程にあると位置づけられるが、それに挑む姿勢とその着想は評価され、将来、多様な歯周病の病態の、免疫ネットワークにおける解明を方向づける貴重な研究業績であると評価される。

よって、本申請者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。