

最近のトピックス

補体と歯周病 —補体-TLRと歯周病原細菌の相互作用— Complement and Periodontitis —Interactions of Periodontal Bacteria with Complement and Toll-like Receptor—

新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野
新潟大学超域研究機構
土門久哲

Division of Periodontology, Department of Oral Biological
Science, Niigata University Graduate School of Medical and
Dental Sciences
Center for Transdisciplinary Research, Niigata University
Hisanori Domon

【はじめに】

補体は宿主の防御機構において重要な働きをしており、炎症性細胞のリクルートや活性化、細菌のオプソニン化や貪食・融解等を活性化する作用があり、近年ではToll-like receptor (TLR) 等の他のシステムの調節にも関わることが報告されている¹⁾。補体はさらに直接もしくは抗原提示細胞への作用を通してB細胞とT細胞の双方の活性化を調節することにより自然免疫と獲得免疫の橋渡しをしている²⁾。一方で補体の過度の活性化や調節機構の破綻が炎症を増強し、組織破壊に関わる可能性がある。歯周病は口腔内感染による慢性炎症性疾患であり、近年では心臓血管疾患や糖尿病などの全身疾患にも影響を与えられている。また臨床的、組織学的に歯周組織の炎症活動と局所の補体活性との間には関連があるとされており³⁾、歯周病原細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は補体分子を破壊したり⁴⁾ 補体受容体を巧みに利用⁵⁾ することで宿主の免疫機構を破綻に導いていることが明らかになりつつある。

【歯周組織における補体とその働き】

補体系の活性化には、古典経路、レクチン経路、第二経路の三つの経路がある。古典経路は抗体抗原複合体がC1サブユニットであるC1qに認識されることにより誘

導され、レクチン経路は病原菌表面のマンノースにマンノース結合レクチンが結合することに誘導され、第二経路は病原体表面で直接的に誘導される。その中でも第二経路は、全体の補体系の活性化の80%以上をこの経路が占めているとされる⁶⁾。活性化の出発点は異なるが、いずれの経路でもC3転換酵素が活性化し、様々なエフェクター分子が誘導される。その分子の中でもC3aとC5aは、それぞれ特異的なGタンパク質共役受容体であるC3a受容体とC5a受容体を活性化し、白血球の遊走と活性化に関わる。また、C3bとiC3bはオプソニンとして作用し、補体受容体を介して食細胞の貪食能を促進する。そして最終的に生成されたC5b-9が病原体の膜表面を直接攻撃して融解させる。

歯周疾患と補体の関連についても様々なことが報告されている。歯周炎患者の歯肉溝滲出液(GCF)に含まれる補体と活性化した補体断片が、健常者と比較して豊富に含まれること^{3,7)}、また歯周治療により減少することが報告されている⁸⁾。GCF中に含まれる補体濃度は、血清中のそれと比較して約70~80%であるが、活性化した補体断片はむしろGCF中で高濃度に含まれることも判明している³⁾。このような歯肉局所における補体の活性化が、血管拡張と透過性の亢進及び炎症性浸出液を増加させ、好中球を中心とした炎症性細胞をリクルートすることにより歯肉の炎症を促進している可能性がある。一方で、すべての補体成分の活性化が炎症を惹起させるとは限らない。例えばC3bは歯周病原細菌のオプソニン化と食細胞による貪食を促進することが報告されている。

【補体-TLRと*P. gingivalis*の相互作用】

最近、*P. gingivalis*が補体とTLRの相互作用を巧みに利用して宿主の免疫応答を抑制するという新しい知見が得られた⁵⁾。*P. gingivalis*は、自身の持つリポタンパクがTLR2を刺激して炎症反応を誘導するほか、ジンジパイン、lipopolysaccharide、fimbriae等の様々な病原因子を持ち、歯周病の病態形成に関わる。その中でもジンジパインは*P. gingivalis*の産生する主要なプロテアーゼであり、生体タンパク質の分解を引き起こし、宿主細胞に傷害を与える。また血清中の補体成分C5をC5aに分解して補体経路の一部を調節することが報告されている⁴⁾。

マウス腹腔マクロファージを採取して培養し、培養液中に*P. gingivalis*とC5aを同時に添加して刺激を行うと、マクロファージによって貪食された*P. gingivalis*

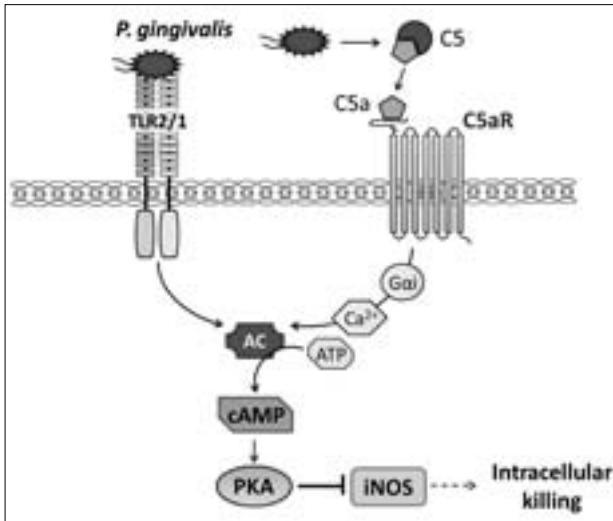


図1 TLR2とC5a受容体のクロストーク

の細胞内での生存率が大幅に上昇し、また細胞内cAMP活性は上昇する。C5a刺激単独ではcAMP活性が上昇しないことより、*P. gingivalis*とC5aが相乗作用することによるものと考えられた。また*P. gingivalis*単独刺激の場合、マクロファージからNO産生が誘導され、それにより*P. gingivalis*は細胞内で殺菌されることがNO合成阻害剤の使用により確認された一方で、C5aの添加によってNO産生が優位に低下することが判明した。またcAMP合成阻害薬、PKA合成阻害薬により*P. gingivalis*が誘導するNO産生が阻害された。上述したC5a添加による様々な現象はC5a受容体ノックアウトマウスの使用により無効化され、また*P. gingivalis*とC5aの相互作用によるcAMPとPKA活性の上昇が、TLR2ノックアウトマウスの使用により無効化された。以上のことを総合すると*P. gingivalis*はTLR2を直接刺激する一方、(ジンジパインがC5をC5aに分解して)間接的にC5a受容体を刺激してcAMP-PKA経路を活性化し、それがマクロファージによるNO産生を抑制することで細胞内での殺菌から逃れていることが明らかになった(図1)。TLR2とC5a受容体のクロストークを初めて解明し、C5a受容体のブロックが歯周病を含む様々な疾患の治療に寄与する可能性を示唆している。現在他の歯周病原細菌が同様の相互作用を起こすかどうか、C5a受容体ノックアウトマウスの口腔内への*P. gingivalis*感染モデル等、さらなる解析を進めている。

(共同研究者)

University of Louisville School of Dentistry, Oral Health & Systemic Disease
Dr. George Hajishengallis

【参考文献】

- 1) Zhang X, Kimura Y, Fang C, Zhou L, Sfyroera G, Lambris JD, Wetsel RA, Miwa T, Song WC: Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo. *Blood*, 110: 228-236, 2007.
- 2) Dunkelberger JR, Song WC: Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*, 20: 34-50, 2010.
- 3) Hajishengallis G: Complement and periodontitis. *Biochem Pharmacol*, in press, 2010.
- 4) Wingrove JA, DiScipio RG, Chen Z, Potempa J, Travis J, Hugli TE: Activation of complement components C3 and C5 by a cysteine proteinase (gingipain-1) from *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis*. *J Biol Chem*, 267: 18902-18907, 1992.
- 5) Wang M, Krauss JL, Domon H, Hosur KB, Liang S, Magotti P, Triantafyllou M, Triantafyllou K, Lambris JD, Hajishengallis G: Microbial hijacking of complement-toll-like receptor crosstalk. *Sci Signal*, 3, 2010.
- 6) Harboe M, Mollnes TE: The alternative complement pathway revisited. *J Cell Mol Med*, 12: 1074-1084, 2008.
- 7) Niekrash CE, Patters MR: Assessment of complement cleavage in gingival fluid in humans with and without periodontal disease. *J Periodontal Res*, 21: 233-242, 1986.
- 8) Niekrash CE, Patters MR: Simultaneous assessment of complement components C3, C4, and B and their cleavage products in human gingival fluid. II. Longitudinal changes during periodontal therapy. *J Periodontal Res*, 20: 268-275, 1985.