

VI. 肥満が歯周病を引き起こすメカニズム

栄養と免疫能の関連を示すものとしては、アフリカで栄養失調時にしばしば見られる水痘(Norma)がよく知られているが、逆に、絶食によって免疫能が向上するという報告もある。1980年代にさまざまな疾患のリスクファクターとして肥満が注目されるようになると、おもに栄養学の分野で今度は肥満と免疫との関連について研究されるようになった。肥満者では、単球の殺菌能、ナチュラルキラー細胞の活性、免疫グロブリン量などが減少していること、またBリンパ球やTリンパ球の機能が低下すること、および体重減少によってこれらは可逆的に回復すること、さらに肥満者ではB型肝炎ワクチンによる抗体が出来にくいことなど、さまざまな報告があるがいずれも断片的であり統一した見解はなかった。

近年、肥満がさまざまな全身疾患のリスクファクターであることが明らかにされるにつれ、脂肪細胞の研究が盛んになってきた。1994年に脂肪細胞から分泌されるレプチンが視床下部にある満腹中枢を刺激することによって食欲の抑制とエネルギー消費の増大を引き起こすことが発見されてから、*ob/ob*マウスや*fa/fa*ラットなどの肥満実験動物モデルを用いた研究で次々と新知見が報告されている。図4に脂肪組織が産生する生理活性物質とその全身への影響についてまとめた。このように近年、脂肪細胞はレプチン以外にもTNF- α (腫瘍壊死因子- α)、PAI-1 (タイプ1プラスミノゲンアクチベーターインヒビター)、アディプシン (D因子) などのようなさまざまな生理活性物質を産生す

ることが明らかになり、脂肪組織はエネルギー貯蔵の場としての役割以外に、巨大な内分泌器官としてとらえ直されるようになった。5)

脂肪組織が分泌する上記の生理活性物質は歯周炎の発病にどのように関わっていると考えられるだろうか。まず、TNF- α は骨吸収を促進する作用があることから、歯槽骨の吸収を特徴とする歯周炎の発病に関連していると考えられている。このTNF- α が脂肪組織から分泌され、インスリン抵抗性に直接関与していることが最近明らかにされたが、脂肪組織から分泌されたTNF- α が歯槽骨吸収に関与している可能性が考えられる。

前述したように肥満マウスや肥満ラットでは、LPSの肝毒性に対する感受性が強くなるが、このような感受性の増強は肥満によってクッパー細胞と呼ばれる肝臓のマクロファージ機能が低下したことや、肝細胞のTNF- α に対する感受性が増したことによると推測されている。4) もし、肥満者において肝臓と同じように歯周局所のマクロファージの機能が低下したり歯周組織のTNF- α 感受性が高くなるのであれば、歯周炎が発病しやすくなるだろう。

最近、肥満者の内臓脂肪組織からPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)が分泌され、血中のPAI-1量が増加することが明らかになった。血中のPAI-1量が増加すると血栓が形成されやすくなるので、歯周組織の微細な血管に血液循環障害が生じる可能性がある。さらに、糖尿病患者においては、末梢血管に障害が生じ、重症の場合は虚血性壊死に至るほど末梢の血流が減少することが知られている。糖尿病に特異的なくつかの感染症は、このような血流の減少が原因の一つになっていると言われているが、

前述のメタボリックシンドロームのような糖尿病の前段階ともいえる状態でも、末梢血管に何らかの変化が生じ、局所の免疫反応に影響を及ぼしていることが推測される。例えば、アテローム動脈硬化症の初期には内膜にマクロファージが泡沫化した泡沫細胞が集積するが、このマクロファージ泡沫化に低比重リポ蛋白（LDL）や高比重リポ蛋白（HDL）が関与している。歯周局所においてもこのようにコレステロールが単球やマクロファージの動態に影響を及ぼしているかもしれない。

補体の活性化経路には、古典経路と別経路があるが、脂肪組織は別経路の上流に位置するD（アディプシン）、B、C3などの因子を合成し分泌する。さらに、内毒素などのような外来性刺激物質が存在しなくても、活性型のC3a、Ba、Bbなどを生成する。このような脂肪組織における補体系因子生成も歯周炎と関連している可能性がある。

VII. おわりに

長期間にわたるエネルギー摂取と消費のバランスの欠如によって、少しずつ脂肪組織は増大していくが、この脂肪組織から分泌されるさまざまな生理活性物質の影響で少しずつ代謝に異常を来し、やがて糖尿病を発病することが次第に明らかにされつつある。糖尿病が重症化すれば、毛細血管の障害や免疫機能の低下により、歯周炎が発症あるいは悪化しやすくなるだろう。しかし糖尿病も歯周炎も長い年月を経て発病する生活習慣病という側面を考えると、糖尿病を引き起こすに至った宿主の何らかの変化と歯周炎は相互に関連していると考えられないだろうか。図5に現在理解されつつある肥満と代

謝性疾患との関連を示す図式に、我々の研究結果から推測される歯周炎との関連を当てはめてみた。肥満が糖尿病と同じように歯周炎の危険因子であるとすれば、これまで報告されてきた糖尿病以外の全身疾患、すなわち冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧、あるいは低体重出生児の出産と歯周炎との関連についても説明が容易になる。

肥満と歯周炎との関連についての研究はまだ始まったばかりだが、医学分野における肥満の研究はたいへん進んでいるので歯周炎との関連での研究が進めば、これまであまり明らかにされてこなかった歯周炎に対する宿主側の易罹患性などの個体差が明らかになるかもしれない。

参 考 文 献

- 1) Stevens, J., Cai, J., Pamuk, E.R. et al. : The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N. Engl. J. Med.* 338 : 1-7, 1998.
- 2) Saito, T., Shimazaki, Y., Sakamoto, M. : Obesity and Periodontitis. *N. Engl. J. Med.* 339 : 482-483, 1998.
- 3) 齋藤俊行, 嶋崎義浩, 古賀敏比古 : 肥満と歯周炎, *歯科評論*, 675 : 145-154, 1999.
- 4) Yang, S. Q., Lin, H. Z., Lane, M. D., Clemens, M., Diehl, A. M. : Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury : implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 : 2557-2562, 1997.
- 5) 船橋徹, 松沢佑治 : サイトカイン分泌臓器としての脂肪組織. *実験医学* 14 : 2228-2235, 1996.

表1 BMI値を指標とした肥満と過体重の定義

	BMI値	
	WHO*	日本人の場合**
やせ	19.9 以下	19.7 以下
正常	20 ~ 24.9	19.8 ~ 24.1
過体重	25 ~ 29.9	24.2 ~ 26.3
肥満	30 以上	26.4 以上

* : WHO、1997年、** : 日本肥満学会、1992年

Body Mass Index (BMI)= 体重/身長² (kg/m²)

表2 虚血性心疾患の複数の危険因子の集合体として提唱されている

多重リスクファクター症候群

・ シンドローム X (Reaven, 1988)

耐糖能異常、高インスリン血症、高VLDL-TG血症、

低HDLコレステロール血症、高血圧

・ 死の四重奏 (Kaplan, 1989)

上半身肥満、耐糖能異常、高中性脂肪血症、高血圧

・ インスリン抵抗性症候群 (DeFronzo *et al.*, 1991)

肥満、インスリン非依存型糖尿病、高血圧、アテローム硬化性冠動脈疾患、

脂質代謝異常、高インスリン血症

・ 内臓脂肪症候群 (中村ら, 1992)

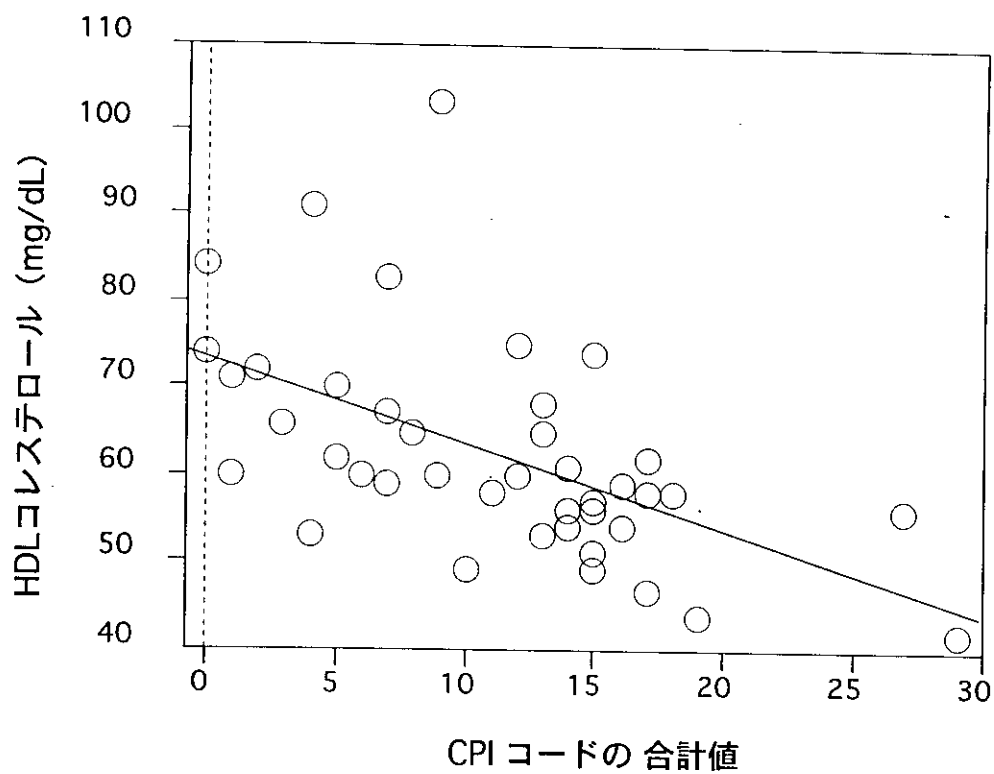
内臓脂肪蓄積、耐糖能異常、高脂血症、高血圧

・ メタボリックシンドローム (代謝症候群) (Vanhalla *et al.*, 1997)

脂質代謝異常 (高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症)、インスリン抵抗性

(耐糖能異常、高インスリン血症)、高血圧、肥満、上半身肥満、インスリン非依存型

糖尿病などのうちいくつかの組合せ



$$Y = 73.382 - 0.99X ; r^2 = 0.297 ; P = 0.0002$$

図2 CPIコードの合計値*とHDLコレステロール

*: 無効セクスタント (×) をコード5とした場合の6セクスタントの合計値
文献3) より

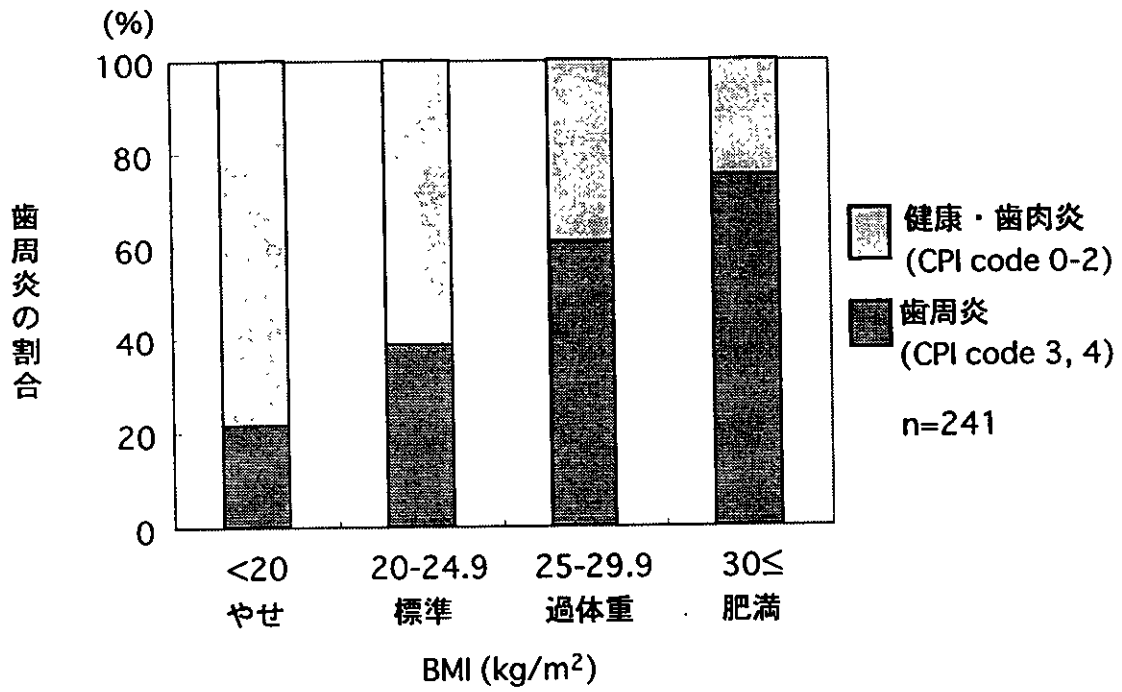


図3 各BMI群における歯周炎の割合

文献2) より作成

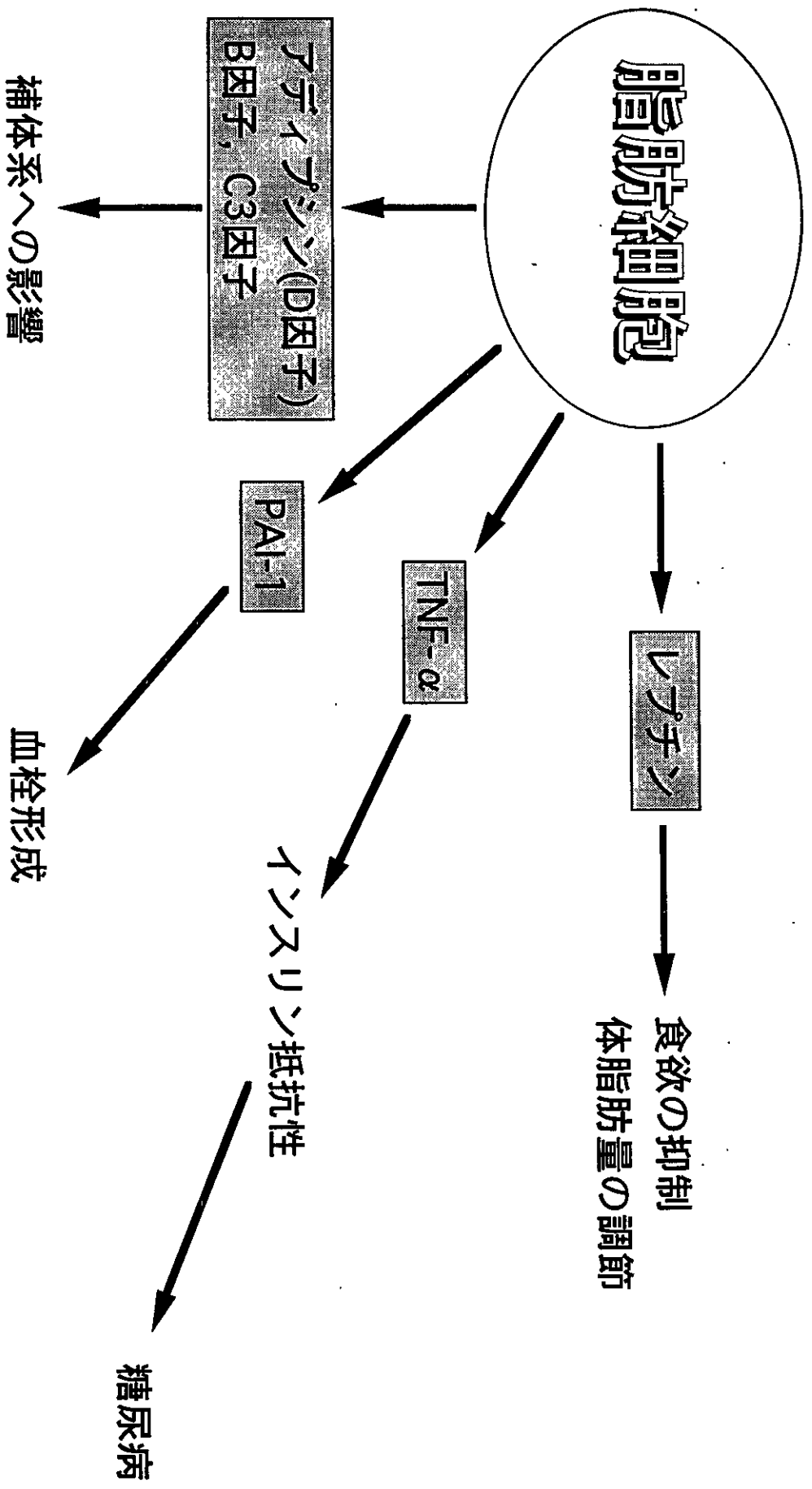


図4 脂肪細胞から分泌される生理活性物質と全身への影響

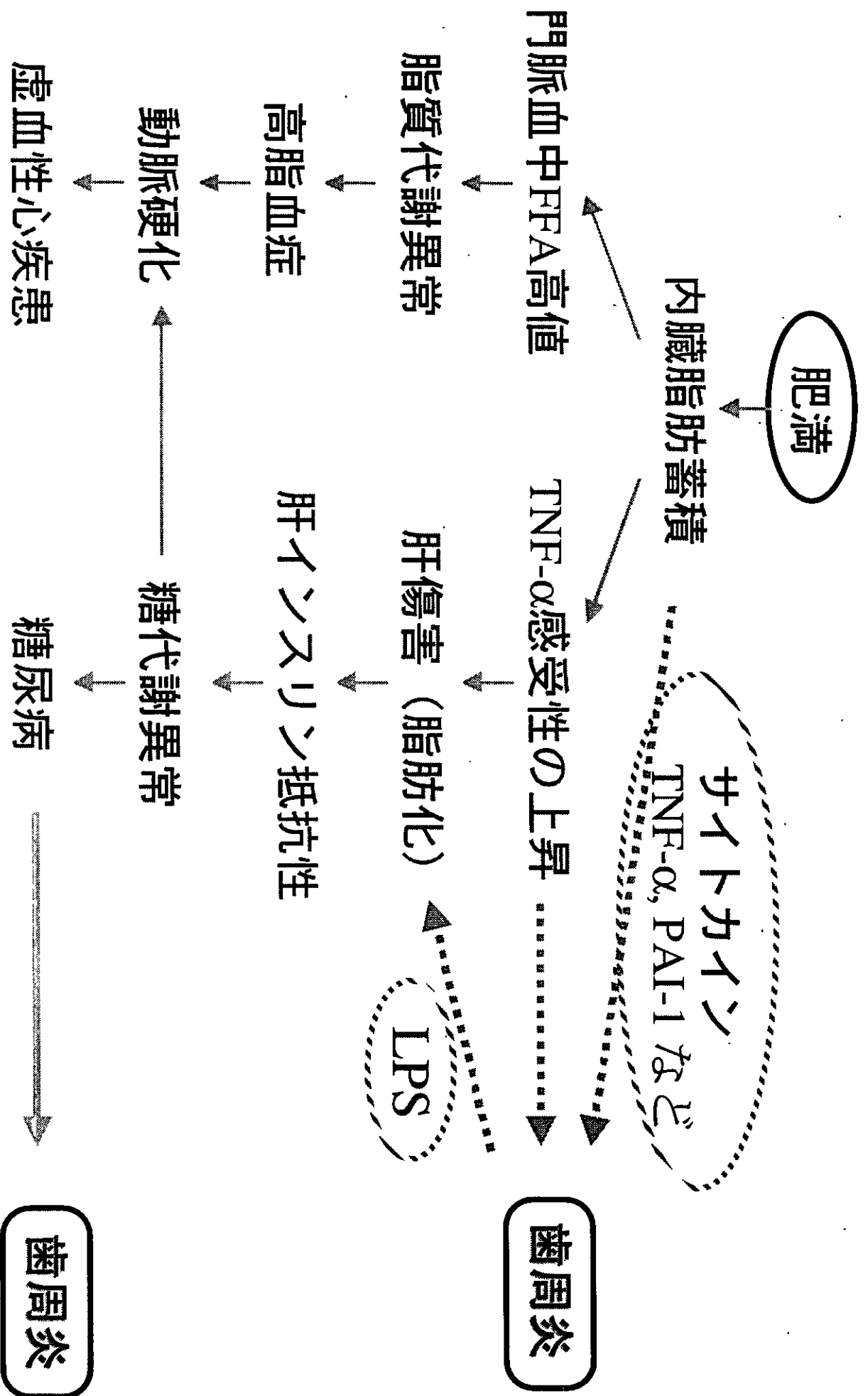


図5 歯周炎と代謝性疾患との関連

3. 歯周病の免疫応答の特徴

はじめに

歯周病における組織破壊は歯周病原性細菌による感染の結果惹起される過度の炎症反応や免疫反応に起因すると考えられている。それゆえ生体の示す免疫反応を理解することが歯周病の病因、病態を理解する上で非常に重要である。本頁では生体の持つ”免疫系”の概要を述べるとともに、歯周病における免疫応答の特徴を考察していきたい。

歯周病における免疫とは

生体は外部から侵入してくる微生物などの異物（非自己）に対して、”免疫系”と呼ばれる非常に精巧な生体防御機構を駆使して異物の排除や、毒性の中和を行いその恒常性を維持している。全身的な免疫不全をきたす AIDS や白血球接着異常症、Chediak-Higashi 症候群の患者において、重篤な歯周疾患の発症が観察されるが、これは免疫が歯周病を含めた口腔領域の感染性疾患の発症、進行の防御において重要な働きをしていることを示している。すなわち、免疫系はわれわれが無意識のうちにも外来刺激と対峙し、生体の恒常性を維持しているのである。)

通常、免疫反応は異物と宿主細胞、あるいは宿主細胞間の直接的な相互作用に加え、宿主細胞自身が産生する液性因子（サイトカイン）により巧妙に制御されている（表1）。しかしながら、過度の免疫反応が惹起され恒常性に破綻をきたした場合、本来は生体を防御するはずの免疫系が生体自身の組織を破壊してしまうことがある。歯周病においても炎症が慢性化し免疫系のバランスが崩れた結果、過度の免疫反応により組織が破壊される可能性が示唆されている。炎症歯周組織には病理組織学的にリンパ球を中心とした様々な免疫担当細胞の浸潤・定着が認められることが知られているが、以下に免疫に関与する代表的な細胞を列挙し、これらの細胞が歯周組織における免疫応答においていかなる役割を果たしているのかを考察する。

好中球・マクロファージによる貪食と抗原提示

歯周病原性細菌の菌体や代謝産物のような為害性のある物質が生体内に侵入した場合、まず食細胞と呼ばれる好中球やマクロファージがこれを貪食し

消化することで生体防御を行っている。好中球は全多形核白血球の 90%以上を占める細胞で、健康な歯周組織においても付着上皮や歯肉溝浸出液中に存在が確認される。好中球は異物の組織侵入に際して、いち早くその部位へ遊走し、異物を貪食して自らの持つ酵素を用いて細胞内で消化する。マクロファージも好中球同様、食作用を有し、非特異的に貪食した抗原を消化するが、好中球との大きな違いは、分解された抗原（免疫現象を成立させる物質）を主要組織適合遺伝子複合体（Major Histocompatibility Complex; MHC）の Class II 分子と複合体を形成した後に細胞表面に発現し（このような機能を有する細胞を抗原提示細胞とよぶ）、Tリンパ球に抗原の侵入を知らせて、その抗原に特異的な免疫応答を開始させる任を果たしている点である。この抗原提示によって、非特異的な貪食による生体防御に加えて抗原特異的な免疫応答が開始され、より効率的に抗原を排除しうる生体防御機能が発動する。これらの食細胞はケモカインの遊走活性により局所に動員されるが、最近の研究結果から、歯肉縁下細菌に対峙する歯肉上皮細胞は、歯周病原性細菌の刺激により IL-8, MCP-1 を産生する能力を有することが示されている。一方、マクロファージは IL-1, IL-6, IL-8, TNF α などのサイトカインや、プロスタグランジン E₂ (PGE₂) などの化学伝達物質を産生することで免疫担当細胞の動員や活性化に関与する。炎症歯周組織では高レベルの IL-1 α , IL-1 β の mRNA を発現することが知られている。また、炎症歯周組織中のマクロファージが TNF α , IL-6, IL-8 などの mRNA を発現していることも確認されている。

Tリンパ球の分類とその機能

抗原特異的な免疫反応の主体をなしているのがリンパ球である。

リンパ球は大きく2つに分類され、その内、胸腺で成熟・分化するものをTリンパ球という。Tリンパ球は細胞表面にTリンパ球抗原レセプター (TCR) を発現しており、ある特定の抗原のみを認識する（特異性）のみならず、自己の MHC 分子を自己として積極的に認識する（拘束性）特徴を有している。Tリンパ球は、その機能によってキラーTリンパ球 (T_c) とヘルパーTリンパ球 (T_h) に分類される。T_c は、ウイルスなどに感染した細

胞上に発現されている自己 MHC Class I 分子とウイルス抗原の複合体を認識し、その細胞に結合することにより直接的に感染細胞を破壊する。また、臓器移植における拒絶反応もこの Tc が担っている。しかしながら、Tc の菌周組織破壊への関与に関してはまだ十分に解明されていない。一方、Th は、種々の免疫担当細胞の活性化を誘導・増強する司令塔的役割を持つとされている。自己 MHC Class II 分子と共に提示された抗原を認識することにより特異的に活性化された Th は増殖し、かつ種々のサイトカインを産生することで炎症反応や免疫応答を調整している。Th はサイトカインの産生パターンにより 2 つのタイプ (Th1 と Th2) に分類できるが、Th1, Th2 はその産生するサイトカインの機能から、それぞれ細胞性免疫と体液性免疫を司っていると考えられる。これら Th1, Th2 はともに Thp (これまで一度も抗原特異的な活性化を受けていない未感作 T リンパ球) から分化するが、いずれのタイプに分化するのかは主として免疫担当細胞の産生するサイトカインにより規定される。すなわちサイトカインによる T リンパ球分化の誘導あるいは抑制が行われ、最終的に異なった機能を持つ Th に分化していく (図 1)。このことは、抗原の差異によって病巣局所で産生されるサイトカインのパターンが決定され、Th1 型あるいは Th2 型の免疫反応が惹起され、効率よく生体防御が行われている可能性を示している。この Th1 型あるいは Th2 型の免疫反応が適切に規定されない場合、炎症・感染の増悪につながる可能性があることが示唆されている。マウスモデルにおいて、*Leishmania major* 感染に対して抵抗性を示すマウスでは Th1 型免疫反応が誘導され、易感染性を示すマウスでは Th2 型免疫反応しか検出されないという報告がある。また、ヒトの *Mycobacterium leprae* 感染において、抵抗性を示す患者では Th1 型免疫反応が優位であり、一方、感染の進んだ患者では Th2 型免疫反応が優位であるという結果が報告されている。

歯周病においても Th1, Th2 型免疫反応のアンバランスがその病態形成に関わっている可能性が示唆されており、歯周病巣における T リンパ球分化の制御がいかに行われているのかは興味深いところである。詳細なメカニズムに関しては不明な点も多いが、IFN γ を産生する Th1 が歯槽骨破壊に関与していることを示唆する報告がなされている。一方、抗体産生を誘導する Th2

が B cell rich lesion と呼ばれる歯周炎の病態形成に重要な役割を果たしているとの報告もなされている。炎症歯周組織においては Th1 型、Th2 型のサイトカインが共に検出されるため一方のタイプのサイトカインのみで病態形成がなされているとは考えにくい、両タイプのサイトカイン産生にアンバランスが存在する可能性が残されており今後の検討課題の一つとなっている。

2)

B細胞、形質細胞による抗体産生

骨髄で成熟・分化し、その細胞表面に抗体分子を発現しているリンパ球を Bリンパ球と呼ぶ。抗体は抗原と特異的に結合することのできるタンパク質で、免疫グロブリン(Ig)とも呼ばれる。個々の Bリンパ球はこの抗体分子によりどの抗原に反応しうるかという特異性が決定されており、ある抗原が侵入した場合その抗原に反応しうる抗体を膜表面に有する Bリンパ球のみが抗原の情報を細胞内に伝達し、抗原特異的な活性化を開始する。さらに、Bリンパ球は Th との直接接触や Th から産生される種々のサイトカインの作用により抗体産生細胞(形質細胞)へと増殖・分化し、抗体分子を細胞外に効率よく分泌するようになる。抗体には5種のサブクラスが存在するが、血清中では主として IgG が、唾液中には IgA が分泌される。これらの抗体はいずれも抗原と特異的に結合することでその生理活性を中和したり、食細胞による貪食作用を増強する機能を有している。歯周病巣局所では組織学的に多数の B細胞、形質細胞の浸潤が認められる。また、歯周病患者においては *Porphyromonas gingivalis* (P.g.)に代表される歯周病原性細菌に対する血清中ならびに唾液中の特異的抗体価が著明に上昇するが、その抗体価は歯周治療後には低下する。このことから Bリンパ球、形質細胞による体液性免疫が歯周病原性細菌に対する生体防御において重要な意味をもっていると考えられる。しかしながら、持続的、慢性的感染により抗体の産生量が増加するような場合には、抗原特異的な抗体の産生が向上するのみならず、必ず非特異的な抗体の産生も誘導される。また、グラム陰性菌の菌体内毒素であるリポ多糖(LPS)も抗原非特異的な抗体産生を惹起する可能性が示唆されている。このようにして歯周組織に誘導される過剰な免疫・炎症反応が歯周組織破壊の

一因となる可能性が示唆されている。

線維芽細胞・上皮細胞の免疫への関与

免疫反応に際して病巣局所では、組織を構築する細胞も免疫担当細胞とともに重要な働きをしていると考えられている。

線維芽細胞はコラーゲン・エラスチンなどの種々の細胞外基質を産生し、結合組織の恒常性維持の中心的役割を担っている細胞であり、これまで述べてきた免疫担当細胞ではない。しかしながら炎症部位において、線維芽細胞は局所で産生されるサイトカインにより、また免疫担当細胞との細胞接着により活性化され IL-1、IL-6、IL-8 などのサイトカインや PGE₂ を産生する能力を有することや、IFN γ にて活性化された線維芽細胞が T リンパ球の増殖反応を制御しうることが示されており、組織の恒常性維持のみならず炎症反応にも積極的に関与しているものと考えられる。

上皮細胞は歯周ポケット内の歯周病原性細菌と最初に接触する細胞であり生体防御の最前線にいる細胞であるとも言える。前述のように歯肉上皮細胞は、歯周病原性細菌の刺激によりケモカインである IL-8 や MCP-1 を産生する能力をしていることが最近明らかにされ、感染時における免疫担当細胞動員に積極的に関与しているものと思われる。

歯周病巣への免疫担当細胞の動員と炎症（リンパ球の遊走・定着の分子機構）

歯周病原性細菌の感染によって歯周組織の恒常性が破綻した場合、同部位へ、免疫担当細胞やタンパクを積極的に動員する必要が生ずる。上述のように、感染部位では免疫応答に伴い各種の細胞によりサイトカインや種々の生理活性物質、例えばアラキドン酸誘導体に代表されるオートコイドが産生され、血管透過性亢進をはじめとした強力な生理活性を局所で発揮する。その結果、炎症反応が惹起され、局所への血液供給量の増大、血管透過性の亢進、免疫担当細胞の血管外への浸潤・遊走が認められるようになる。近年、この免疫担当細胞の局所への動員に際し、種々の細胞間の直接的接着を媒介する細胞接着分子が免疫担当細胞の炎症部位への遊走・定着の制御に重要な役割

を担っていることが明らかにされている³⁾(図2)。すなわち、所属リンパ節で活性化された後、炎症部位まで循環してきたリンパ球は、その細胞上に発現された VLA インテグリン、LFA-1 といった細胞接着分子を介して、炎症部位の血管内皮細胞上に発現される ELAM-1, VCAM-1 や ICAM-1 といった細胞接着分子と結合する。そして血管外へと能動的に遊走したリンパ球は VLA インテグリン、LFA-1, CD44 などの細胞接着分子を用いて、炎症結合組織を構成する線維芽細胞や細胞外基質と積極的に接着して同部に定着する可能性が示唆されている。将来的にこれらの知見をもとに、リンパ球の遊走・定着の制御による過度の炎症反応の抑制を治療に利用することが期待される。

歯周病巣における免疫応答

免疫応答や炎症反応は本来、生体防御において必要なものであり生体の目的的な反応であるといえる。ところが、歯周病においては、排除されるべき原因物質である歯周病原性細菌ならびに細菌由来物質が、免疫による生体防御機構の十分に及ばない生体外に存在するため、いつまでも原因物質の完全な除去ができず、慢性的に炎症が持続することになる。このように慢性的に炎症が持続している条件下では生体は過剰な免疫反応を行い、通常その産生が至適に制御されている生理活性物質の過剰な産生を行うようになり、その結果局所での組織破壊が促進すると考えられている。

これまでに我々は歯周病における免疫反応の特徴を明らかにするために、種々の生理活性物質の歯肉溝滲出液(GCF)中ならびに歯肉結合組織中における発現の検出・定量を行った。

まず、GCF を検体として骨吸収に特に関係が深いとされる複数の炎症性メディエーター (PGE₂, IL-1 α , IL-1 β) の発現と LPS 濃度ならびに細胞外基質分解酵素 (MMP) の一つであるコラゲナーゼの活性を経時的に測定し、臨床的指標の変化との関係を解析した。その結果、複数因子を指標とした重みづけ分析 (線形判別分析) を行うことで、歯周病巣において将来に起こりうる組織破壊を高確率で予測し得ることを示した。(図 3) このことから、歯周病における免疫反応の特徴を知り歯周病の病態を明らかにするためには複数因子の多面的解析が必要であると考えられた。

次に我々は、採取の困難さや検体保存時の安定性に問題があると思われた GCF に代わる検体として歯肉組織を用いることを考え、組織採取時の侵襲を最小限におさえた歯肉組織穿刺採取法(図4)を考案するとともに、Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction(逆転写 PCR)を用いて各種因子 mRNA 検出を試みた。そして任意の時期に複数の(少なくとも 20 種類以上の)炎症関連因子 mRNA 発現を、同時に半定量的に検出し得る検査法を確立し、これまで不可能であった各種因子 mRNA 発現量の相対的關係を調べることが可能となった。

臨床的に成人性歯周炎(AP)、早期発症型歯周炎(EOP)と診断された歯周病患者を対象として各種因子 mRNA 発現を調べた結果、臨床的炎症所見の認められる歯周組織では、その炎症の程度に相関して IL-1 α , β , IL-6, TNF α 等の炎症性サイトカインや cyclooxygenase-2 等の炎症に関与する酵素群の mRNA が強く発現していること、また多くの場合 IL-10, IFN γ 等の抗炎症的作用を有するとされるサイトカインの mRNA も共に強く発現していることが確認された。一方、歯周治療が奏効し炎症所見が消退すると、概ねこれらの発現が健常部位と同レベルまで減少することも確認された。mRNA の発現と、その mRNA によりコードされる蛋白質の産生は厳密には一致しないため、mRNA 発現検査と、GCF 検査ではその意味が多少異なることがある点に注意が必要であるが、これらの結果は、過去に各種因子を個別に対象として行われた多くの研究の結果とよく一致しており、歯周病においては、ある特定の炎症関連因子のみが極端に高い発現を示すわけではなく、ほとんどすべての炎症関連因子の発現が、炎症所見の強さとある程度の相関をもって上昇する傾向を有することが示された。このことは症例ごとに、また病期によって異なった炎症像を示す歯周病の病態を単一因子の発現量の変化のみで説明することが困難であることをよく示しているものと考えられる。⁴⁾

次に歯周病の病型と免疫応答、炎症の特徴の関連性を明らかにするために複数の因子の発現バランスを統計学的に解析し各種因子 mRNA の発現パターンの分類を行った。その結果、臨床的に炎症所見の認められる部位のほとんどすべてを、数種の mRNA 発現タイプに分類することが可能であった(図5)。臨床的病型と mRNA 発現タイプの関連を見てみると、AP 患者の場合、

強い炎症所見が臨床的に認められる部位では、各種因子の発現バランスは個々の例によって異なるものの、ほとんどすべての炎症関連因子 mRNA が一様に強い発現を示すパターンをとることが示された。EOP 患者の場合、一般に強い炎症所見がみられないことが多いとされるが、臨床的炎症所見が強い部位では AP 患者と同様の mRNA 発現タイプをとる例が存在していた。しかしながら、EOP 患者の中等度の炎症所見を示す部位において、他の炎症関連因子の mRNA 発現が AP 患者と同様に強いにもかかわらず IL-8mRNA 発現のみが非常に弱い例が多数存在しており、早期発症型歯周炎に特徴的な病態の一端を示しているものとして注目される。⁵⁾

以上のように免疫・炎症に関与する各種因子の発現から歯周病の病態を解析する試みは成果を収めつつある。今後、さらなる症例、知見の集積によって、歯周病に特徴的な免疫応答のメカニズムが明らかとなり、診断・治療に応用されていくものと期待される。

- 1) 村上伸也、岡田 宏: 炎症と免疫, 歯界展望, 88: 57-64, 1996
- 2) Okada H and Murakami S: Cytokine expression in periodontal health and disease. *Cri Rev Oral Biol Med.*, 9 : 248-266, 1998
- 3) Okada H and Murakami S: Lymphocyte-fibroblast interaction. *Crit.Rev.Oral Biol. Med.*, 8: 40-50 1997
- 4) Okada H, Murakami S, et al.: Diagnostic strategies of periodontitis based on the molecular mechanisms of periodontal tissue destruction. *Oral Diseases* 2:87-95 1996
- 5) 吉江弘正, 宮田 隆: 歯周病診断のストラテジー, 医歯薬出版, 東京, 1998