ヒト歯周炎における免疫病理学的検討

——T リンパ球サブセットの動向を中心に——

岡田 宏・葛西康宏・木田友信*

T lymphocyte subsets in the inflamed gingiva of human adult periodontitis

Hiroshi Okada・Yasuhiro Kasai・Tomonobu Kida*

歯周炎（いわゆる歯槽膿漏症）は歯肉溝ないし歯周ポケットに存在する細菌性プラークに起因する慢性的炎症性疾患で、リンパ球や形質細胞の浸潤増生が著しい病理組織学的所見を示す。歯周病変にみられる浸潤単核細胞の大部分は免疫グロブリン（とりわけ IgG が主体である）を保有する（図 1）。たとえば歯肉固有層では浸潤単核細胞の約80%が Ig 保有細胞であるが、ポケット上皮側には Ig を保有しない細胞が約40%局在した。そして、この大部分がT リンパ球であることを単クローン性抗体 (Leu 1) を用いて確認した。一方 α -naphthyl butyrate を基質とする nonspecific esterase 染色 (α -NB-E) 陽性細胞はポケット上皮側に散在性に認められ、歯肉固有層にはまれであった。このように歯周病変は基本的には B cell lesion であるが、たえず細菌性プラークの侵襲を受けるポケット上皮側と歯肉固有層では病態が異なっていた。

ついで、これら浸潤細胞の機能を種々の細胞表面マーカーを指標として類推した。外科的処置により得た炎症歯肉を collagenase, hyaluronidase および DNase で処理して、浸潤細胞を抽出した。得られた歯肉単核細胞の約 1/3 が E ロゼットを形成する T リンパ球であり、とりわけ T γ 細胞の割合が末梢血におけるよりも低いことが判明した（表 1）。そこで同一患者で末梢血と歯肉 T リンパ球に占める T γ および T μ 細胞の割合を比較検討した。その結果 T μ 細胞の検出率は両者でほとんど差がなかったが、T γ 細胞の検出率は歯肉で 6.0 ± 2.0 と末梢血における場合 (13.3 ± 1.4) よりも有意に低いことを明ら

表 2 末梢血における T リンパ球サブセットの割合

	健 常 者 (n = 8)	歯周炎患者* (n = 8)
OKT4 ⁺ 細胞	55.6 $\pm$ 6.6	53.9 $\pm$ 4.9
OKT8 ⁺ 細胞	30.4 $\pm$ 4.5	28.8 $\pm$ 2.5
OK Ia 1 ⁺ T細胞	4.3 $\pm$ 1.8	4.3 $\pm$ 2.6
OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺	1.9 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4

数値(%)：平均 $\pm$ 標準偏差

n：症例数 (* 歯周炎患者は歯肉縁下搔爬などの処置を行ったのちに採血)

かにした。

歯肉における T γ 細胞の割合の低下は、病巣局所でのサプレッサー T 細胞機能の低下（その結果として B cell lesion が生起している？）を示唆するとも考えられるが、T γ 細胞は均一な細胞集団ではなく、かつ必ずしもサプレッサー T 細胞の指標とはなりえないことが明らかになった。そこで T 細胞を機能的亜集団に特異的に識別できる単クローン性抗体 (OKT シリーズ) を用いて同様の検討を行った。すなわち、まず蛍光抗体間接法により T サブセットを同定し、同時に E ロゼット形成法により T リンパ球を検索して、それぞれの T サブセットの T リンパ球に占める割合を算出した。

その結果、末梢血における T サブセットの割合は歯周炎患者でもなんら健常者の場合と異なることはなかった（表 2）。これに反して炎症歯肉では同一患者の末梢血に比べて OKT4⁺ 細胞の減少、OKT8⁺ 細胞の増加、その

表 1 歯肉抽出細胞に占める各種細胞の割合

組 織 湿重量 (mg)	有核細胞数 ($\times 10^6$)	赤血球数/ 有核細胞数	E ロゼット形成細胞 (%)		EA ロゼット形成細胞 (%)		α -NB-E 陽性細胞 (%)
307 $\pm$ 88 (n = 13)	1.9 $\pm$ 0.8 (n = 13)	2.4 $\pm$ 1.3 (n = 13)	35.3 $\pm$ 6.0 (n = 13)		30.0 $\pm$ 14.9 (n = 13)		12.9 $\pm$ 4.4 (n = 9)
			T γ /T	T μ /T	α -NB-E(+)	α -NB-E(-)	
			6.9 $\pm$ 4.6 (n = 13)	44.7 $\pm$ 4.9 (n = 5)	29.1 $\pm$ 16.1 (n = 9)	70.9 $\pm$ 16.1 (n = 9)	

数値：平均 $\pm$ 標準偏差

n：症例数

T γ , T μ ：混合ロゼット形成法により同定し、T リンパ球に対する割合として算出した。

* Department of Periodontology and Endodontology, Faculty of Dentistry, Osaka University 大阪大学歯学部口腔治療科学教室

表3 歯周炎患者における初期治療終了時点での歯肉病巣ならびに末梢血におけるTサブセットの割合

症 例 番 号	末 梢 血			歯 肉 抽 出 細 胞		
	OKT4 ⁺	OKT8 ⁺	OK Ia 1 ⁺ T	OKT4 ⁺	OKT8 ⁺	OK Ia 1 ⁺ T
1	52.2	34.0	3.6	40.0	38.5	24.7
2	49.8	28.6	8.5	36.4	35.6	17.2
3	62.8	27.5	5.7	46.7	44.1	28.5
4	49.5	28.7	5.1	39.8	35.5	21.9
5	58.4	27.4	0.9	61.4	33.9	24.9
6	48.6	26.9	2.9	51.4	26.8	20.8
7	55.2	26.3	6.2	50.8	26.1	20.5
8	55.0	30.7	1.4	41.5	34.2	21.6
mean±SD	53.9±4.9	28.8±2.5	4.3±2.6	46.0±8.3*	34.3±5.9*	22.5±3.4**
OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺	1.89			1.39		

統計学的有意を示す (* P<0.05, ** P<0.01).

グラフの縦線：標準偏差を示す。

* 数値は2万 μ^2 当りに観察された単核浸潤細胞数±標準偏差

図1 炎症歯肉における免疫グロブリン保有細胞の局在とその割合〔連続切片を蛍光抗体直接法により免疫グロブリン保有細胞を、HE染色により単核細胞を算定してその割合(%)で表示した。抗血清はF(ab')₂に調整して使用した〕

結果 OKT4⁺/OKT8⁺ 比の減少が認められた(表3)。しかし、なんら有意の差を認めない症例(5, 6, 7)もあった。このような変化は局所病態の多様性を物語るものか今後の検討を行いたい。一方、Ia抗原の発現率は歯肉の全症例において末梢血の場合より著しく高い(表3)。Tリンパ球におけるIa抗原の発現はT細胞の活性化を示すと考えられているので、歯肉OKT4⁺およびOKT8⁺細胞集団におけるIa抗原の発現率を complement-mediated cytotoxicity で一方の細胞集団を消去して検討を加えた。その結果、Ia抗原の発現率はOKT4⁺細胞集団で18.3±3.7(%), OKT8⁺細胞集団で19.5±3.0(%), なんら補体処理を加えなかった場合は25.4±8.3(%)であった。このことから歯周病巣ではヘルパー機能もサプレッサー機能も作働していると考えられ、特にサプレッサー機能の低下を裏付けることはできなかった。OKT4⁺でIa陽性T細胞はIL-2などのT細胞因子を産生して免疫調節機能を含む多彩な免疫応答を参画

していることが知られている。歯周病巣における免疫応答は歯周ポケットに存在する細菌性プラークの刺激を受けて多様な修飾を受けているものと推測される。今後これら細菌性プラークを構築する細菌との関連においても歯周炎患者における局所ならびに全身の免疫応答を解析してゆきたいと考えている。

本研究の一部はすでに学会誌(Okada, H., Kida, T., Yamagami, H.: Identification and distribution of immunocompetent cells in inflamed gingiva of human chronic periodontitis. Infect. Immun. 41: 365-374, 1983)ならびに口頭発表〔第26回春季, 第27回春季日本歯周病学会ならびに第6回国際歯周病学会(イスラエル)〕を行った。

また本研究は文部省科学研究費補助金〔昭和57, 58年一般研究B(研究課題番号57480353)〕の援助を受けた。記して謝意を表したい。