

う蝕と歯周病の病原因子に対する分子生物学的解析

2007年日本歯科保存学会学術賞受賞

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
成人系歯科センター 保存科

徳田 雅行



はじめに

う蝕と歯周病は細菌感染症であり，*Streptococcus mutans* や *Porphyromonas gingivalis* (*P. g.*) がその主要な病原性細菌である。これらが産生する病原因子には，う蝕病原菌の菌体表層タンパク質抗原や歯周病原菌のタンパク分解酵素などがある。本稿では，これら病原因子に対する分子生物学的解析と歯髄炎の発症メカニズムについて概説する。

う蝕病原性細菌の病原因子 PAg の遺伝子解析

ヒトのう蝕病巣から検出される *g* 型 *S. sobrinus* の菌体表層タンパク (PAg) は，う蝕細菌の歯面への初期付着に関与する。*Pag* 遺伝子は1,566アミノ酸からなる分子量170,202相当のポリペプチドをコードしていた¹⁾。コンピューターによる二次構造解析等から，2ヵ所の繰り返し領域，N末端のシグナルペプチド，C末端の細胞内アンカー領域，およびN末端1/4は α -ヘリックス構造をとっていた。アミノ酸組成の比較で他の連鎖球菌表層タンパク質に対して50%前後の相同性を示したことから，ミュータンス連鎖球菌の菌体表層タンパクは菌体間で遺伝的に保存されていることがわかった。

歯周病原性細菌の病原因子 RgpA 遺伝子欠損株の作成とその性状分析

歯周病原菌のひとつである *P. g.* の病原因子のひとつであるプロテアーゼは，組織破壊や宿主の免疫反応に対して影響を及ぼす。そこで我々は，RgpA 遺伝子を不活化した変異株 MT10を作成し，その性状を調べた²⁾。MT10は野生株に対して自己凝集能が大きく低下し，タイプ コラーゲンに対する結合力や上皮細胞への付着能も著しく低下していた。また，菌体表層の線毛が消失していることが電顕やノーザンブロットに

確認された。さらに，本プロテアーゼが *P. g.* の他菌種との凝集や口腔内への定着に関与することや同菌が持つ他のプロテアーゼの発現を調節することもわかった。

歯髄細胞を用いた歯髄炎のメカニズム解明

歯髄炎は，細菌感染を引き金としておこる歯髄組織の炎症反応である。この観点から我々は培養歯髄細胞を用いて炎症性サイトカインの発現を調べた。その結果，細菌の病原因子で歯髄細胞を刺激すると炎症性因子である IL-8 や IL-6 および抗炎症性因子である IL-10 を産生誘導することがわかった。また，神経ペプチドであるサブスタンス P (SP) やカルシトニン関連遺伝子タンパクの誘導能も確認できた。さらに，SP は LPS で誘導される転写因子 NF- κ B やプロスタグランジン合成酵素の遺伝子発現を増強させることがわかった。これらは，歯髄炎が細菌感染により引き起こされる神経性炎症であることを意味する。また最近のデータから，温度感受受容体 (TRPV 1, TRPM 8) が歯髄細胞³⁾や歯髄組織に発現していることを確認しており (図)，これらが炎症反応や細胞死に関与することを明らかにしている。

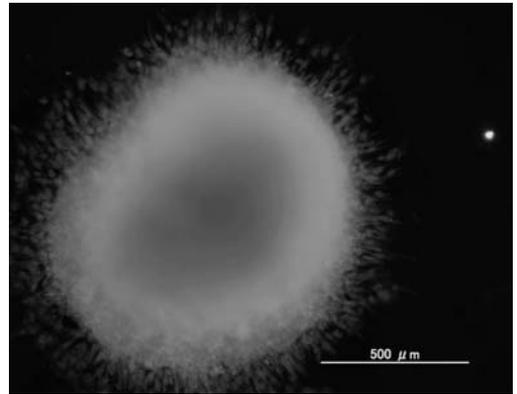
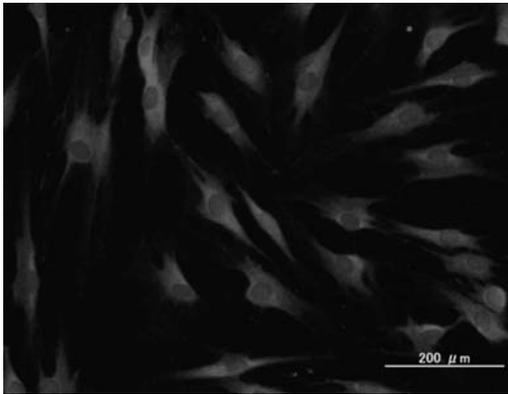
おわりに

保存治療は疼痛除去という前提の上で成り立つことから，疼痛メカニズムの解明も臨床治療に反映されなければならない。今後は，象牙質も含めた疼痛に関わる分子の解明を考えている。

本稿は，平成19年6月7日日本歯科保存学会春季学術大会における同学会学術賞受賞論文を要約したものである。

文献

1. Tokuda, M., Okahashi, N., Takahashi, I., Nakai, M., Nagaoka, S., Kawagoe, M., Koga, T.: Complete nucleotide sequence of the gene for a surface protein antigen of *Streptococcus sobrinus*. *Infect. Immun.*, 59, 3309-3312, 1991
2. Tokuda, M., Karunakaran, T., Duncan, M., Hamada, N., Kuramitsu, H.: Role of Arg-gingipain in virulence of *Porphyromonas gingivalis*. *Infect. Immun.*, 66, 1159-1166, 1998
3. Miyamoto, R., Tokuda, M., Sakuta, T., Nagaoka, S., Torii, M.: Expression and characterization of vanilloid receptor subtype 1 in human dental pulp cell cultures. *J. Endod.*, 31, 652-658, 2005



ヒト歯髄細胞とラット歯髄組織における温度感覚受容体 TRPV 1 (左図) と TRPM 8 (右図) の発現。