
健康は測れるか？細胞間クロストークの数値化の意義

花 田 信 弘

From the perspective of measuring health: the role of intercellular cross-talk

Nobuhiro Hanada

キーワード：健康、クロストーク、サイトカイン、エンドトキシン

要 約

サイトカインによる細胞間のクロストークが原因となって体内に炎症のくすぶりが起きる。このような炎症のくすぶりが慢性疾患や感染症の伏線になっていることを示す証拠が蓄積されてきた。炎症のくすぶりの原因となる組織の一つが、内蔵脂肪組織である。二つ目は歯周組織である。脂肪細胞組織と歯周組織における炎症誘発性サイトカインの産生が全身の炎症のくすぶりをもたらしている。内蔵脂肪が増加すると炎症誘発性サイトカインが過剰に産生される。それによる炎症誘発性サイトカインと抗炎症性サイトカインのアンバランスが、メタボリック・シンドロームを生み出す。同様のことが歯周組織でも起きている。すなわち、歯面バイオフィルムが蓄積してグラム陰性菌に由来するエンドトキシン（LPS）が歯周組織で増加し、炎症誘発性サイトカインが過剰に産生される。炎症誘発性サイトカインに対する新たな理解が、これからの疾病治療戦略に大きな影響を与えることになる。病気や障害を測定する従来の方法とは別に、サイトカインによる細胞間のクロストークを検査によって定量することが集団全体の健康の定量化につながるかもしれない。

はじめに

通信の世界ではクロストークを漏話と訳す。本来の会話ではなく誤って漏れ出てくる話という意味である。アナログ回線の時代に混線がしばしばあって、他人の話が漏れ伝わっていた。この混線

による漏話が本来の通信とは別の意味を持つので、漏話に市民権を与えたのがチャットあるいはツイッターである。

生物の世界では情報シグナル伝達系の方法は主にリン酸化である。ATPを用いてリン酸化のスイッチのONとOFFを繰り返して情報を伝達する。生物の情報伝達がリン酸化スイッチのONとOFFというデジタル方式かということ、そうでもない。漠然としたアナログ系であるサイトカイン（cytokine）のネットワークを用いて微生物と生体細胞が混線しながらクロストークをして細胞機能の調節を行う方式もある。

【著者連絡先】

〒230-8501 神奈川県横浜市鶴見区鶴見2-1-3
鶴見大学歯学部探索歯学講座
花田信弘
TEL：045-580-8461 FAX：045-573-2473
E-mail：hanada-n@tsurumi-u.ac.jp

クロストークを担うサイトカイン

クロストークを担うサイトカインは炎症性（炎症誘発性）と抗炎症性の二つに分けられる。体内における様々な炎症症状を引き起こす原因因子として関与する IL-1や IL-6、TNF- α （Human tumor necrosis factor α ）などのサイトカインを総称して炎症誘発性サイトカインと呼ぶ。一方、IL-10や TGF- β のように炎症症状を抑制する働きをもつサイトカインを抗炎症性サイトカインと総称している。サイトカインは、活性化した単球やマクロファージ、あるいはT細胞、NK細胞、好中球など免疫システムの細胞から主に分泌される（例外もあってアストロサイト、ケラチノサイトなどの非免疫性の細胞も TNF- α を分泌することが報告されている）。サイトカインネットワークはタンパク質系の物質で特定の細胞に情報伝達をするが、ホルモンとは違って分泌する特定の臓器があるわけではなく、全身の免疫細胞やその他の細胞から分泌される。サイトカインはホルモンよりもやや高分子で、例えばヒト TNF- α は、分子量 26kDa の前駆タンパクとして合成される。

クロストークの数値化の意義

サイトカインによる微生物細胞と生体細胞のクロストークが生活習慣病を引き起こす作用機序が解明され、公衆衛生の分野でも多因子疾患に対する新しい概念が急速に浮上してきている。歯周病と全身疾患の関係はその典型的な例の一つである。歯周病の研究で明らかになったことは、歯面バイオフィルムを始めとする体腔内の常在微生物叢が原因となってエンドトキシン血症（endotoxemia）を招くことである。微量の LPS が生体の炎症の「くすぶり」を維持して、各種生活習慣病を引き起こすという概念が確立し始めている。くすぶりは英語では Smoldering、炎症のくすぶりは Smoldering Inflammation である。炎症がくすぶり続けるのは、炎症誘発性サイトカイン（IL-1、IL-6、TNF- α ）が存在するためで、産生される原因は2種類考えられる。一つは口腔から腸管まで存在する常在細菌叢の刺激である。常在細菌叢の中でも

グラム陰性菌が持つ内毒素（LPS）が主要な刺激物質になる。LPSは臨床症状を認めない(subclinical endotoxemia)ほど微量でも LDL と出会えば血管に動脈硬化を引き起こすことが報告されている¹⁾。

もう一つの炎症関連物質は脂肪組織である。内蔵脂肪型肥満によって増加する脂肪組織は炎症がくすぶる場所と考えられている。内蔵脂肪では、脂肪新生 (adipogenesis) と血管新生 (angiogenesis) が起きるが、血管新生に伴ってマクロファージが浸潤し、マクロファージと脂肪細胞の複雑な相互作用に基づく脂肪組織の改変がもたらされる²⁾。このため脂肪組織からは常に炎症誘発性サイトカイン（IL-1、IL-6、TNF- α ）が放出されて、持続的な炎症状態になっている。肥満を回避しなければならないのは脂肪組織から炎症誘発性サイトカインが放出されるためである。健康を維持するためには、グラム陰性菌と内蔵脂肪という炎症誘発性サイトカインが産生される原因を生涯にわたって抑制する必要がある。

健康を腹囲と LPS で定量する

1974年にカナダのラロンド保健大臣による報告書が発表された³⁾。ラロンドの報告は、公衆衛生活動をそれまでの疾病予防から健康増進へ重点を移し、宿主と病因という病気の決定要因を、単一特定病因論から長期にわたる多数の要因に基づく原因論に再構築するものであった。この報告を出発点に、感染症の単一特定病因論とは別に多因子性疾患という概念が確立し、いわゆる生活習慣病を予防医学で克服する新公衆衛生運動が欧米に拡がっていった³⁾。

今日の視点から見た新公衆衛生運動の誤りは、感染症と生活習慣病をまったく別のカテゴリーに置いたことである。歴史的に見れば、単一特定病因論に立つ感染症を排除しなければ、生活習慣病を独立した概念として認知させることができないという事情があったのかもしれない。しかし、感染症と生活習慣病に共通する物質として炎症誘発性サイトカインの役割が認知されている以上、感

染症と生活習慣病を融合した新しい疾患概念の誕生が必要である。

今日の健康に関する科学的知識を簡潔にまとめれば、原因物質が微生物であっても肥満であっても体内に炎症誘発性サイトカインが許容値以上に検出されれば不健康なのである。しかし、微量の炎症誘発性サイトカインを直接測定することは価格的に難しい。内蔵脂肪の代理指標として健康を腹囲で測定するように、グラム陰性菌の代理指標としてエンドトキシン (LPS) を定量することが炎症誘発性サイトカインを間接的に測定することに他ならない (現実的にはエンドトキシン (LPS) よりも更に価格が安い口腔の遊離ヘモグロビン、乳酸脱水素酵素 (LD) を測定する)。その結果、口腔から腸管までの微生物叢を専門的な口腔ケア、プロバイオティックスと食事指導で改善 (グラム陰性菌からグラム陽性菌に置換) し、肥満により増加した内蔵脂肪を運動と食事指導で除去することが望ましい。

おわりに

健康を測定するためにこれまでに様々な検討がなされてきた。世界保健機関 (WHO) を中心に「病因論」に基づく医学モデルを背景にしてICIDHやICD-10が作られている。「生活モデル」の観点で、ICFが作成されている。しかし、疾病と障害の測定指標があっても健康を計ることはない。

ならない。WHOが「Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.」と定義した中でも complete physical という状態は検査によって炎症のくすぶりが認められない状態だというのが本論文の問題提起である。炎症のくすぶりを放置してきたのがこれまでの健康政策である。しかし、近年の生化学の急速な進歩によって、細菌細胞と生体細胞、生体細胞間の信号のやり取り (クロストーク) を漏れ聞くことが可能になった。もちろん、クロストークをサイトカインで直接測定するのは高額な検査費を要し、費用対効果の観点で好ましくない。代理指標として腹囲と唾液検査あるいは歯数など簡便な手法を用いて集団の健康を測る視点が必要であろう。

文 献

- 1) Wiesner P, et al. Low doses of lipopolysaccharide and minimally oxidized low-density lipoprotein cooperatively activate macrophages via nuclear factor kappa B and activator protein-1 : possible mechanism for acceleration of atherosclerosis by subclinical endotoxemia. *Circ Res.* 2010 ; 107 (1) : 56-65.
- 2) Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010 ; 88 (1) : 33-9.
- 3) 健康日本21企画検討会 健康日本21計画策定検討会編, 21世紀における国民健康づくり運動 (健康日本21) について (報告書) 総論, 2000年2月.

From the perspective of measuring health: the role of intercellular cross-talk

Nobuhiro Hanada

(The Department of Translational Research, School of Dental Medicine, Tsurumi University)

Key Words : Health, cross-talk, cytokine, endotoxin

Evidence has accumulated indicating that smoldering inflammation caused by the cross-talk of adipose cell or bacterial-epithelial cell may be a potential mechanism both of various chronic diseases and infectious diseases. Production of pro-inflammatory cytokines both in the adipose tissue and in the periodontal tissue, lead to the systemic smoldering inflammation. Unbalanced production of pro- and anti-inflammatory cytokines in visceral fat tissue contributes to the development of the metabolic syndrome. Due to the accumulation of biofilm over the teeth, endotoxin (lipopolysaccharide: LPS) derived from gram-negative bacteria was increased in periodontal tissues lead to the excessive production of pro-inflammatory cytokines. These understandings are necessary to construct a new therapeutic strategy both in medicine and public health. In order to measure the state of health, the cross-talk using pro-inflammatory cytokines will be the innovative markers.

Health Science and Health Care 10 (2) : 45 – 48, 2010