

歯周病病因論の新しいパラダイムを求めて

松 下 健 二

IRYO Vol. 60 No. 12 (764-772) 2006

要 旨

歯周病は、日本成人の約8割が罹患する疾患であるが、その病因論は十分に確立されていない。歯周病の病因論は、宿主-細菌相互作用を中心に論じられてきたが、加齢と生活習慣の蓄積がその発症と進行を左右している可能性がある。老化にともなう血管と歯肉機能の低下とともに歯周病関連細菌 *Porphyromonas gingivalis* による血管炎の惹起と血液凝固の亢進が歯周病の発症に大きくかかわっている。*P. gingivalis* が産生するトリプシン様酵素 gingipains は血液凝固第X因子を活性化し、活性化血液凝固第X因子(FXa)を生成する。FXa と gingipains は炎症性サイトカインや matrix metalloprotease の発現を誘導して強力に炎症反応を惹起するとともに、局所および全身の血管の炎症と血栓形成を促すと考えられる。このような歯周病関連細菌の免疫病理活性は、全身病としての歯周病を考える上できわめて重要であり、歯周病病因論のパラダイムシフトのきっかけとなる可能性があると考ええる。また、プロテアーゼカスケードの制御は歯周病治療の新しい可能性を開くと考えている。

キーワード 血液凝固因子, 活性化血液凝固第X因子, トロンビン, ジンジバーリス菌
ジンジパイン

1. はじめに

歯周病は日本成人の約8割が罹患する国民病であり、加齢にともなって発症率が増加する生活習慣病でもある。また、最終的に歯の脱落にいたる慢性進行性の疾患でQOL(生活の質)を著しく損なう疾患である。さらに、誤嚥性肺炎の原因ともなり、高齢者においては致命的疾患にもなる。しかしながら、現在の歯周病の病因論は細菌感染症にその主眼がおかれ、生活習慣病あるいは老年病といった観点からの病因論の解明はほとんどなされていない。本稿では、歯周病を生活習慣病あるいは老年病といった観

点から考察するとともに、プロテアーゼカスケード制御による新しい歯周病治療の可能性について述べる。

2. 歯周病は血管病である

歯周病、とくに慢性歯周炎の病態形成には、特定の歯周病関連細菌の関与が不可欠であることはまぎれもない事実である。歯周臨床においては口腔清掃によって炎症症状を主体とする臨床症状が改善することを歯科医は経験的に知っている。しかし、歯周病を感染症と定義することにはいくつかの疑問が残

国立長寿医療センター研究所 口腔疾患研究部

別刷請求先: 松下健二 国立長寿医療センター研究所 口腔疾患研究部 〒474-8522愛知県大府市森岡町源吾36-3
(平成18年5月24日受付, 平成18年6月16日受理)

A New Paradigm of Etiology of Periodontal Diseases Kenji Matsushita

Key Words: blood coagulation factor, factor Xa, thrombin, *P. gingivalis*, gingipains

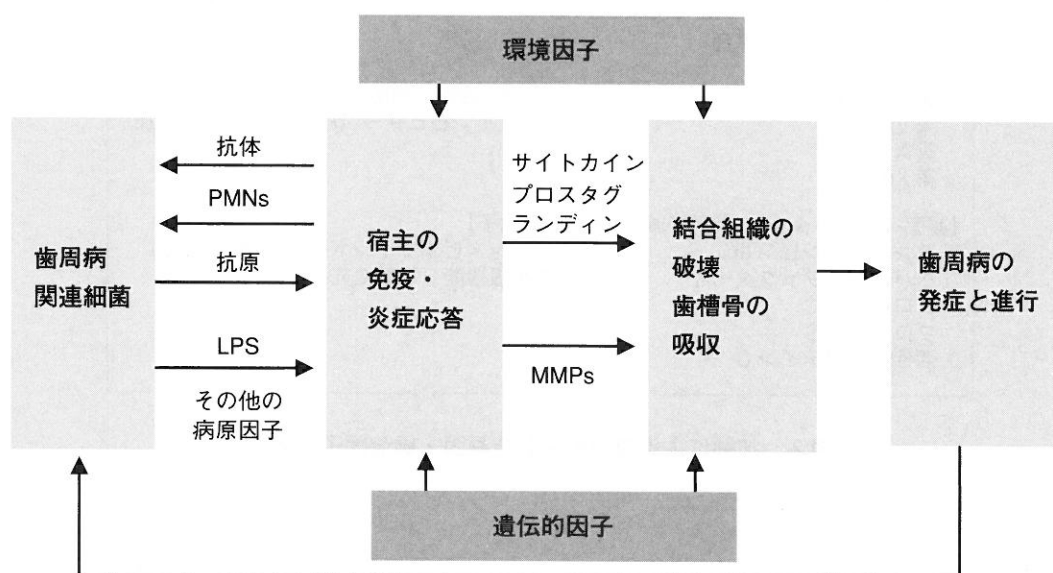


図1 現在の歯周病の病因論

(Page RC, et al: Periodontology 2000 14, 1997. 文献 1) の原図を一部改変)

る。細菌感染症と定義する上で重要な法則として、Kochの原則というものである。それは、1. ある一定の病気には一定の微生物が見いだされること、2. その微生物を分離できること、3. 分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気をおこさせること、4. そしてその病巣部から同じ微生物が分離されること、という細菌感染症を定義するための原理・原則である。歯周病の場合、1と2の条件は満たしていると考えられるが、3と4に関しては十分な証明がなされていない。つまり、歯周病関連細菌による感染実験モデルで慢性進行性の歯周病を動物で十分に再現できないのである。したがって、Kochの定義する古典的な感染症の範疇には歯周病は入らないと私は考えている。歯周病関連細菌が歯周病の発症と進行に関与していることはまぎれもない事実であるが、実験動物で再現できない理由の1つには現在の歯周病の病因論が不完全であることに起因すると私は考える。現在一般的に認められている歯周病の病因論を図1に示す¹⁾。歯周病は特定の細菌によって惹起される炎症性疾患であるが、その発症と進行にはそれらの細菌の病原性だけでなく、炎症歯周組織における宿主細胞の生体応答が関与している。歯周病関連細菌はさまざまな病原因子を産生し、歯周組織に定着し、増殖しようとする。一方、宿主側はその防衛機構として、局所に白血球を動員し、歯周病関連細菌をドン食、殺菌するとともにマクロファージやリンパ球の免疫担当細胞による体液性あるいは細胞性免疫応答によってそれ

らの感染を防御し、生体のホメオスタシスを維持するように働く。しかし、その応答が過剰に慢性的におこれば、歯周組織の破壊につながり、歯周病の病態を増悪することになる。歯周組織の破壊は、歯周病関連細菌の定着を容易にし、バイオフィルムを形成させ、さらにその病態を悪化させることにつながる。さらに、喫煙、ストレス、食習慣などの生活習慣因子や遺伝的素因（白血球機能不全やホルモン産生異常）が加わり、さらにその病態が修飾される、以上が現在コンセンサスを得られている、歯周病の病因の概念である。この仮説では、歯周病の発症の規定するものは、宿主と細菌の相互作用であると説明されているが、この考えには賛同しがたい。われわれが行ったビーグル犬による実験では、歯周病関連細菌を感染させても一過性の歯肉炎は惹起できても、慢性歯周炎の発症にはいたらなかった。これは、マウスを使った実験でも同様であった。われわれは *Porphyromonas gingivalis* の単一感染による実験系を組んだが、複数の歯周病関連細菌による混合感染モデルでも、慢性歯周炎が再現できたという報告はほとんどない。これらのことから総合すると、歯周病の発症にはプラス α の重要なファクターがかかわっているのではないかと推察される。そして私は、歯周病が、加齢とともに発症する疾患であることから、老化および生活習慣の蓄積が慢性歯周炎発症の重要な因子であると考えている。

加齢とともに発症率が増加する疾患として虚血性心疾患があげられる。虚血性心疾患の発症の基盤に

【凝固因子】 （加齢で増加） フィブリノーゲン 第VII因子 第VIII因子 第IX因子 第XII因子	【線溶系因子】 組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) 活性（加齢で減少） T-PA インヒター（PAI-1）（加齢で増加）
【凝固インヒター】 （加齢で減少） アンチトロンビンIII ヘパリンコファクターII プロテインC プロテインS 活性型プロテインC	【血管因子】 フォン・ビルブランド因子（加齢で増加） 血小板機能（加齢で亢進）

図2 加齢による血小板・血液凝固・線溶因子の変化

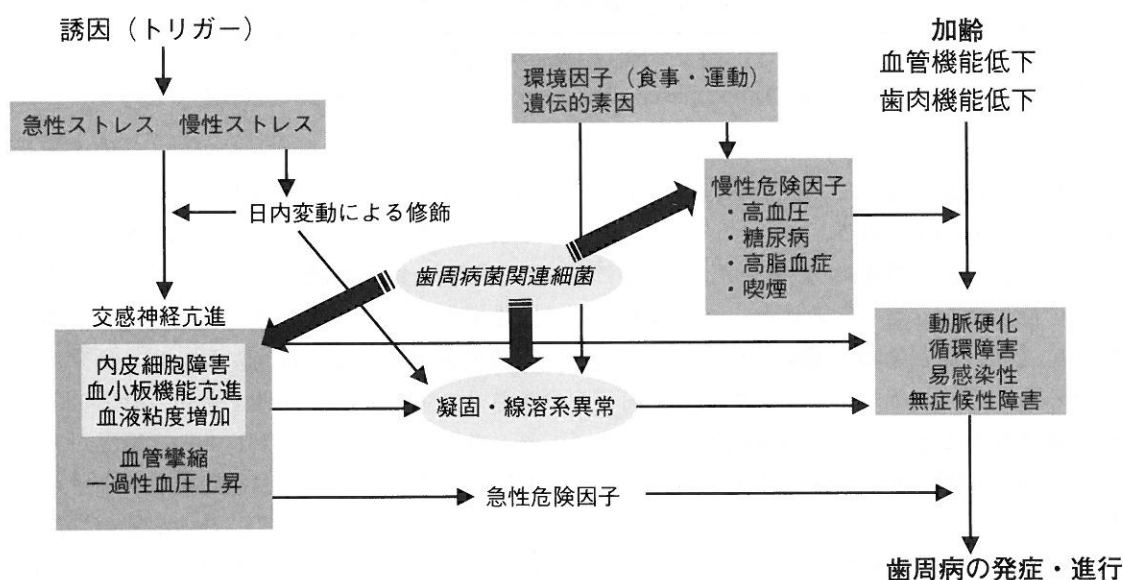


図3 加齢・血管病変を基盤とした歯周病の病因論

は、動脈硬化の進展がある。動脈硬化は慢性進行性の血管炎であり、その発症と進展には老化と生活習慣の蓄積による血管機能の低下が関与する。また、加齢による血液凝固促進因子の増加と血液凝固阻止因子の低下は、冠動脈や脳動脈などの血栓傾向を高める（図2）。私は、歯周病発症の基盤にもこのような虚血系心疾患の発症機序が当てはまるのではないかと考えている（図3）。すなわち、加齢によって歯周組織は老化し、歯周組織を栄養とする血管の機能が低下して血液循環障害がおこる。同時に、歯肉の老化によって歯肉の本来もっている創傷治癒機能やバリア機能が低下する。この状態は歯周病菌による感染がおこりやすい状態である。ここに、何らかのトリガーによってストレスがかかると、交感神経の興奮がおこり、凝固系の活性化を引き起こして

血栓が形成されやすくなり、さらに血液循環障害が助長されるとともに、炎症反応が惹起される。それに加え、高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙などの、いわゆる動脈硬化を進行させる慢性危険因子が存在すると、血管の炎症と老化が加速されるとともに血栓傾向はさらに強くなり、歯周病が発症しやすい状態になると考えられる（図3）。それに加え、歯周病では、歯周病菌関連細菌が血管炎の増悪と血栓傾向に拍車をかけると思われる。その結果、歯周組織の慢性的な循環障害と慢性炎症がおこり、顕著な症状が出ないまま、歯周組織の破壊が進行していく。歯周病は、血管の炎症と老化が深くかかわる血管病であり、その発症には歯周病菌関連細菌による血液凝固の亢進と血管炎の発症が関与すると私は考える。

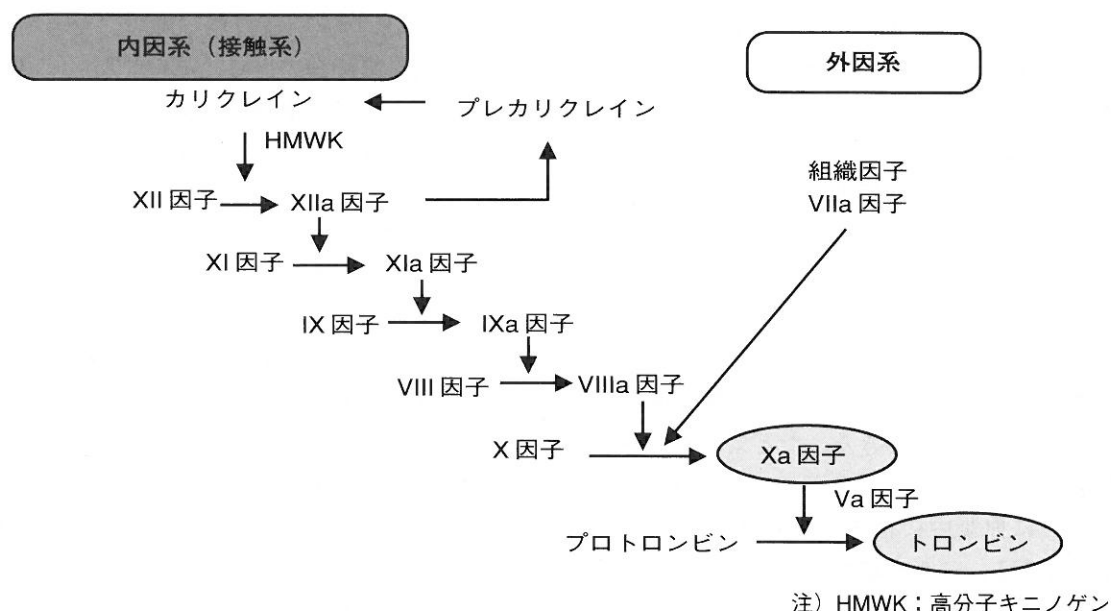


図4 血液凝固カスケード

3. 歯周病関連細菌による血液凝固および血管の炎症の活性化

1) 生体防御反応における血液凝固因子の役割

生体は感染や外傷などの刺激に対して、発熱、血管透過性亢進による浮腫、血小板凝集と凝固亢進による止血、免疫担当細胞の活性化などを通じて、速やかに病原体の排除や組織障害の回復を図り恒常性を維持する。このような一連の生体反応を急性相反応 Acute phase response (APR) と呼んでいる。感染や外傷は太古以来、常に人類の生命を脅かす大きな驚異であり、この外的刺激に対する生体の反応は人類の進化とともに発達してきた重要な初期生体防御機構である。この APR において生体内に存在する補体系およびカリクレイン・キニン系は重要な働きを担っており、病原体など異物に速やかに反応するとともに炎症反応を強力に惹起するプロテアーゼカスケード反応である。一方、一連のセリンプロテアーゼで構成される血液凝固系も、APR に際して賦活化され、補体系およびカリクレイン・キニン系と相互に連携をとりながら、生体を全身的、局所的に炎症・血液凝固促進的なベクトルへ移行させる。

血液凝固系は8種類のセリンプロテアーゼ（プレカリクレイン、XII 因子、XI 因子、X 因子、IX 因子、VII 因子、プロトロンビン、プロテインC）と5種類の補酵素（高分子キニノーゲン、V 因子、VIII 因子、組織因子、プロテインS）が Ca^{++} 存在下で活性化血小板膜上、あるいは損傷した血管部位に集合し、カスケード反応をおこしながら爆発的に進行

し、最終的にトロンビンが生成される反応である（図4）。血液凝固系の反応開始は内因系と外因系の2つに大別される。局所における止血および炎症反応に深くかかわるのが外因系であり、エンドトキシン、感染に際して増加する interleukin (IL) -1, tumor necrosis factor (TNF) などの作用により単球/マクロファージ、血管内皮細胞中に組織因子が形成されることによって、VII 因子、IX 因子、X 因子と次々に活性化され最終的にトロンビンが生成される。トロンビンの機能は単にフィブリノーゲンをフィブリンにする、第 V, VIII, XIII 因子などの凝固因子を活性化するという、いわゆる凝固因子としての作用にとどまらず非常に多彩な作用を発揮することが知られている²⁾。すなわちトロンビンは、血小板、血管内皮、血管平滑筋細胞などの各種細胞に作用し、これらを活性化する。そして、IL-1, IL-6, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) といった炎症性サイトカインの発現を誘導する。このような作用には、トロンビン特異的な受容体 protease activated receptor (PAR) が関与しており、この受容体の細胞外 N 末端を限定分解することにより、細胞内にシグナルが伝搬され Protein Kinase C (PKC), mitogen-activated protein kinase (MAPK) および nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化を促して発現される。また、トロンビン以外にも後述する FXa や組織因子、第 XII 因子、高分子キニノーゲン、カリクレインなども炎症および免疫反応に深くかかわっていることが示唆されている。このように血液凝固機構および血液凝固因子の

活性化は炎症や免疫応答とも密接に関連している²⁾。

通常、血液凝固は血管内だけでおこると思われるが、凝固因子、ことにフィブリノーゲンのかなりの量は、血管外にプールされており、炎症、悪性腫瘍などに際し、血管外でフィブリンになって析出する。このことは凝固機序が止血のためのみに存在するのではなく、別の目的で、たとえば細菌やウイルスなどをフィブリン内に閉じ込め、それが生体内に散布されるのを防いでいることを示唆しているとも考えられる。またこのことは、無脊椎動物の凝固反応をみても推測できる。たとえば原始的な無脊椎動物の1つであるカブトガニの凝固因子は脊椎動物のように血漿中に存在せず血球 (hemocyte) の中に存在する。この血球がエンドトキシンと接触すると脱顆粒を生じ、凝固することが知られている (エンドトキシンの検出法としてよく知られる Limulus test はこの現象を応用したものである。なお Limulus とはカブトガニの学名である)。このようにカブトガニの凝固機序はヒトの凝固機序と同様、感染と密接に関連しており、おそらく血液を凝固させることにより、病原体が全身に拡がるのを防止しているのであろうと思われる。このようなことから、血液凝固反応は生物進化の過程で保存された生体防御システムの1つであることが推察される。

2) 血液凝固因子と *P. gingivalis* の奇妙な関係

Porphyromonas gingivalis が成人性歯周炎や急性進行性歯周炎など発症に深くかかわっていることは周知の事実である。また同菌は、その栄養要求性に特徴がある。すなわち、この菌は発育するためにビタミン K₃ (メナジオン) とヘミンを必要とする。*P. gingivalis* が血液寒天培地上で特有の黒色コロニーを形成するが、これはヘモグロビン由来のヘムが菌体表面に蓄積したことを示すもので、菌の増殖に必要なヘムを獲得するための重要なステップと考えられる。歯周ポケット内ではこのヘムの主な供給源は赤血球であると考えられることから *P. gingivalis* が赤血球を凝集し、そこからヘモグロビンを効率よく蓄積してものと思われる。また同菌は糖分解能を持たないため、もっぱら口腔環境にあるタンパク質をペプチドやアミノ酸に分解し、それらを菌体内へ取り込んでエネルギーあるいは栄養源としている。このような栄養要求性をみとすために *P. gingivalis* は種々のプロテアーゼを産生しているものと考えられる。なかでも、2つの主要なシステインプロテア

ーゼ Rgp および Kgp は口腔環境においてタンパク質を分解して同菌の発育に不可欠なアミノ酸を供給するとともに、赤血球を凝集し、その膜を溶解してヘムを獲得するといった重要な役割を演じていることが明らかになっている (詳細は他項に譲る)。先に述べたように、APR などで見られる局所の血液凝固亢進は、病原体を封じ込めるためにきわめて理にかなった生体防御システムではあるが、*P. gingivalis* にとっては成育のためにかえって好都合である。すなわち、血液凝固塊の中は蛋白、ヘム、vitamin K がきわめて豊富で、その上、嫌気条件が保たれているため *P. gingivalis* にとってそれは格好のすみかとなる。加えて、Rgp が血液凝固第 X 因子を活性化することから、*P. gingivalis* は自らの酵素によって血液凝固を促し、歯周組織における足場を築くとともに栄養源を確保しているのかもしれない。*P. gingivalis* がなぜ vitamin K を要求するのか明らかにされていないが、主要な血液凝固因子 (VII, IX, X, プロトロンビン) が vitamin K 依存性であることを考え合わせると非常に興味深い。これらの血液凝固因子は生合成の最終段階で、ビタミン K の存在下で分子中のグルタミン酸の γ -カルボキシル化を生じ、このことによりカルシウム結合能を獲得し、凝固因子として機能できるようになる。このような vitamin K 依存性の凝固因子様の proteinase が *P. gingivalis* の中にも存在し、同菌の生存および増殖に重要なものである可能性が考えられる。

3) Factor Xa の炎症惹起作用

これまで述べてきたように、血液凝固系は生命を脅かすような血液の喪失に見舞われたときに速やかに活性化され、生体の恒常性を維持するためにきわめて重要な生体防御システムであるとともに、単に血液を固めるだけでなくさまざまな細胞応答も促し、炎症反応に深くかかわっている。このカスケード反応の最終活性化酵素であるトロンビンは、フィブリン形成、第 V, VIII, XI, XIII 因子を活性化するほか、血小板を活性化して止血・血栓反応の中心的役割を果たす。また、同因子は protease-activated receptor-1 (PAR-1) を介して、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、脳神経細胞、メサンギウム細胞、関節滑膜細胞などの各種細胞を活性化して、これらの細胞の遊走、増殖などを惹起して種々の病態形成にあずかる。トロンビンの生成において、活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) は中心的な役割を担い、

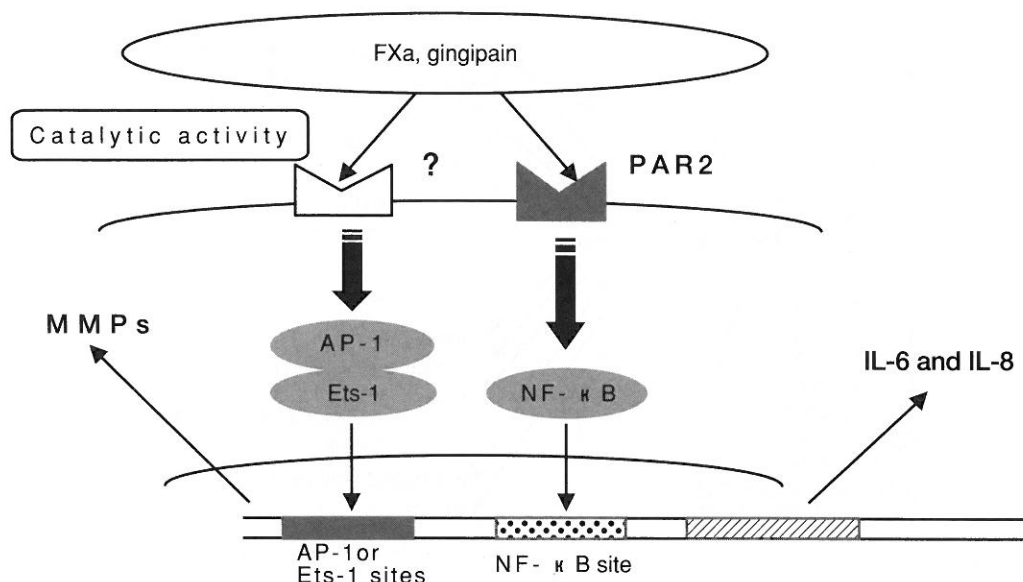


図5 Factor Xaによる炎症性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼの誘導メカニズム

内因系と外因系の合流点で機能する。したがって、血液凝固制御の戦略としてこのFXaは重要な分子標的となっており、抗血栓薬としてFXa阻害剤が注目されている。またFXaは、いわゆる凝固因子としての活性以外に、炎症惹起作用を有することも明らかになっている。FXaはその受容体であるPAR-1, 2を介して炎症反応を惹起する³⁾⁴⁾⁵⁾。このように、FXaは炎症メディエーターとしても機能し、凝固と炎症の両方を修飾する可能性が示されている。FXaは、出血がおこった後に血液凝固カスケードが進行することによって生成される。また、細菌感染によって組織因子が生成され、外因系凝固カスケードが活性化されることによって生じる可能性がある。たとえば、細菌のエンドトキシンやそれによって誘導されるIL-1, TNF- α は単球／マクロファージあるいは線維芽細胞からの組織因子の発現を増強し、血管外において凝固反応を惹起する可能性がある。成人性歯周炎において、歯肉出血は、歯周炎の最も顕著な症状の1つである。したがって、自然出血やプロービング時の出血がみられる患者の歯周組織においては血液凝固反応が常に亢進している状態であると考えられる。また、歯周病菌の感染によってそれはさらに拍車をかけられるであろう。実際に、歯周病患者の患部から採取した歯肉溝滲出液中には同患者の健常部から採取したそれに比べて5倍から10倍のFXa活性が認められる。したがって、炎症歯肉においては持続的なFXaの活性化がおこっており、これによって同部における炎症反応が助長されているものと考えられる。今村

らは、*P. gingivalis*の産生するRgpが、種々のFXを活性化することを見いだした⁶⁾。また、同酵素は、内因性の凝固因子阻害蛋白であるアンチトロンビンIIIやtissue factor pathway inhibitorで抑制されにくいので、RgpによるFXaやトロンビンの生成は大量にかつ無秩序に行われることとなる。したがって、歯周炎患部歯肉においては、Rgpなどの歯周病原菌による炎症惹起作用に加えて、それらの凝固因子の恒常的な活性化によって病態が進行するものと考えられる。加えてトロンビンおよびFXaは、血管内腔狭小化に繋がる血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を誘導する。これらは歯周炎患者と心血管系疾患の高い相関⁷⁾⁸⁾を説明するのに都合により。

最近われわれは、FXaおよびRgpが培養歯肉線維芽細胞におけるIL-6およびIL-8の発現、さらにはmatrix metalloproteinase (MMP)-1の発現を強力に誘導することを明らかにした⁵⁾(図5)。また、歯肉線維芽細胞においてPAR2の発現が認められ、IL-6の発現には、PAR2の関与が必須であった。加えて、IL-6およびMMP-1の誘導にはFXaのcatalytic activityが必須であることも明らかになった(図5)。さらに、FXaはMMP-1だけでなく、内因性gelatinaseであるMMP-2およびMMP-9もヒト歯肉線維芽細胞系およびヒト好中球培養系においてそれぞれ誘導した。さらに、両培養系において有意なgelatinase活性をも誘導した。これらの事実は、FXaが歯周組織の破壊に関与する可能性を示唆するものである。図6に血液凝固因子とくに

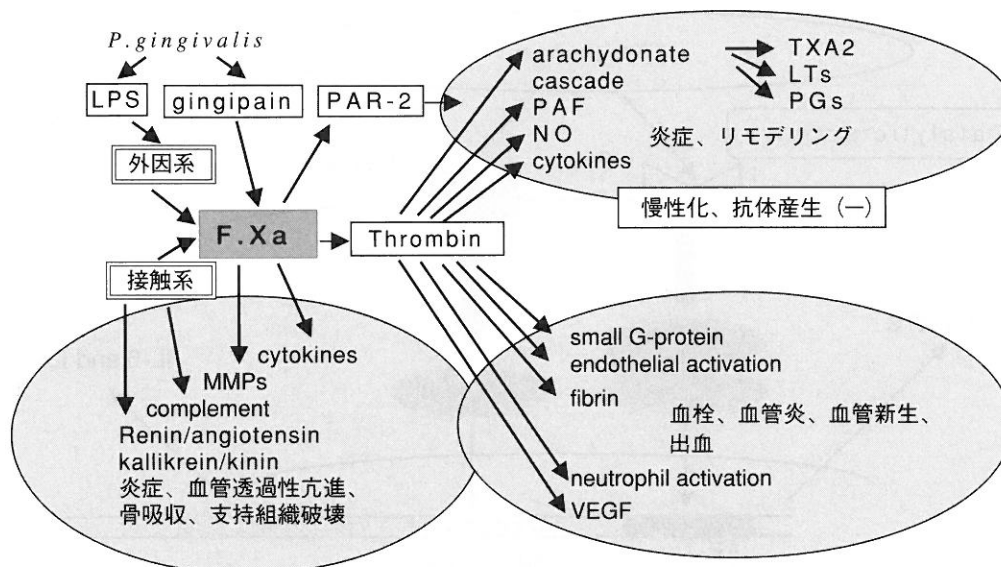


図6 *P. gingivalis* によるプロテアーゼカスケード活性化と歯周病の病因への関与

FXaの歯周病の病態への関与をまとめた。歯周病は、歯槽骨、支持組織を巻き込んだ慢性進行性疾患であり、その成立にはFXaが深くかかわっている。すなわち、歯周病原菌 *P. gingivalis* はトリプシン様酵素 gingipain を産生し、歯肉局所においてFXaを多量に生成する。加えて、この菌の lipopolysaccharide (LPS) によって外因系の凝固カスケードが活性化されてさらにFXaの生成が助長される。局所において多量に生成されたFXaは、PAR2またはその catalytic activity によって炎症性サイトカインおよびマトリックスプロテアーゼを誘導して、炎症反応を強力に惹起するとともに骨吸収を含めた歯周組織の破壊を促進する。さらにFXaは、強力な mitogen であるトロンビンの生成を促し、このトロンビンによる炎症反応も加わって歯周組織破壊が急速に進行することとなる。

4. プロテアーゼカスケード制御を基盤とした新規歯周病治療法の展望

凝固、線溶、炎症、発癌、転移などの多くの生命現象の発現の最終段階は、“プロテアーゼの活性化とプロテアーゼインヒビターによるその阻害”によって巧妙に調節されている。プロテアーゼによるタンパク質分解は不可逆的であるため、生体は大量のプロテアーゼ・インヒビターを用意して、過剰なタンパク質分解がおこらないように絶えず調節している。その防御をかいくぐってタンパク質分解がおこるとき、病的異常が発生する。そして、このような

病的異常を阻止するために、プロテアーゼ・インヒビターの臨床応用が試みられている。

現在、抗炎症作用を期待して数種類のプロテアーゼ・インヒビターが臨床の場で用いられている。アプロチニン、ウリナスタチンなどのセリンプロテアーゼ・インヒビターは、膵臓由来のトリプシンを中心としたセリンプロテアーゼに対して強い阻害活性を有しており、急性膵炎の治療薬として応用されている。D-ペニシラミンはコラゲナーゼの活性を阻害し、慢性関節リウマチ等に用いられている。塩酸セトラキサートはその抗カリクレイン作用によって胃液、ペプシンの分泌を抑えるため、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変、胃潰瘍の治療薬として使用されている。また、MMPインヒビターを癌、炎症治療に応用しようという試みもなされている。このように、炎症にかかわるプロテアーゼの阻害剤が、新規抗炎症薬として応用されつつある。一方、血液凝固因子に対する合成プロテアーゼ・インヒビターも数多く開発され、血栓症などへの応用が模索されつつある。第一製薬で開発中の選択的FXa阻害剤DX-9065aは、きわめて低濃度($K_i = 0.041 \mu\text{M}$)でFXaの活性を阻害し、血液の凝固反応を強力に阻害する⁹⁾。また、高濃度においては、種々の炎症反応に関与するプロテアーゼ、たとえばトロンビン、プラスミン、プラスミノゲン、アクチベーター、カリクレインなどの酵素活性も阻害することから、抗炎症剤としての応用も期待される。先に述べたように、FXaはIL-6やIL-8などの炎症性サイトカインおよびマトリックスメタロプロテア

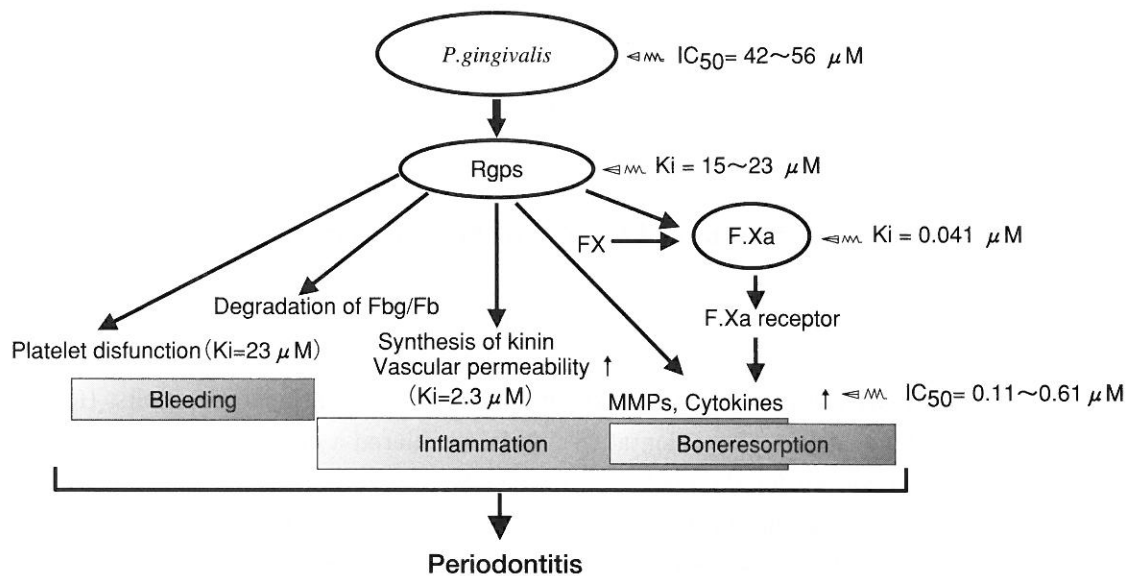


図7 DX-9065aの抗歯周病効果

ーゼの歯肉局所での過剰発現を惹起し、gingipainなどの歯周病原菌の病原因子と相まって、歯周組織破壊を助長する可能性が示唆されたことから、このようなFXaが関与する歯周病の病因論に基づいて、抗FXa阻害剤DX-9065aによる歯周病治療の可能性を検討した⁵⁾。その結果、DX-9065aはFXaおよびgingipain (RgpAおよびRgpB)によるIL-6およびMMPs (MMP-1,-2,-9)の産生誘導を強力に抑制した (IC₅₀=0.11~0.64μM) (図7)。また、RgpAおよびRgpBの酵素活性も強力に抑制すること (Ki=15~23μM) から、gingipainによる炎症惹起作用 (コラーゲン分解、補体の活性化、キニン系の活性化等) を阻害することが想定された (図7)。さらに、歯周病原菌である黒色色素産生グラム陰性桿菌、とくに *P. gingivalis* の増殖も強力に抑制すること (IC₅₀=42~56μM)¹⁰⁾ から、DX-9065aが新規の歯周病治療薬として有望であることが示唆された (図7)。このような宿主および細菌由来のプロテアーゼをターゲットとしたインヒビター開発は、歯周病の予防および治療法確立に大いに貢献するものと考えられ、今後のさらなる展開が期待される。

[文献]

- 1) Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE et al: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14 : 216-248, 1997
- 2) Esmon CT: Coagulation inhibitors in inflammation. *Biochem Soc Trans* 33 : 401-405, 2005
- 3) Busch G, Seitz I, Steppich B et al: Coagulation factor Xa stimulates interleukin-8 release in endothelial cells and mononuclear leukocytes: implications in acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 : 461-466, 2005
- 4) Camerer E, Huang W, Coughlin SR: Tissue factor - and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 5255-5260, 2000
- 5) Matsushita K, Imamura T, Tomikawa M et al: DX-9065a inhibits proinflammatory events induced by gingipains and factor Xa. *J Periodontol Res* 41 : 148-156, 2006
- 6) Imamura T, Potempa J, Tanase S et al: Activation of blood coagulation factor X by arginine-specific cysteine proteinases (gingipain-Rs) from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem* 272 : 16062-16067, 1997
- 7) Beck J, Garcia R, Heiss G et al: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 67 : 1123-1137, 1996
- 8) Genco RJ, Trevisan M, Wu T et al: Periodontal disease and risk of coronary heart disease. *JAMA* 285 : 40-41, 2001
- 9) Hara T, Yokoyama A, Ishihara H et al: DX-9065a, a new synthetic, potent anticoagulant and selective inhibitor for factor Xa. *Thromb Haemost* 71 : 314-319, 1994

A New Paradigm of Etiology of Periodontal Diseases

Kenji Matsushita

Abstract Periodontal disease is a disorder that affects about 80% of Japanese adults. However, the etiology has not been fully elucidated. Periodontal disease is considered a disorder in which the host-parasite relationship is most important for the etiology. However, the importance of systemic factors and environmental factors, such as aging and lifestyle habits, in the etiology of periodontal disease has not been clarified. Not only impairments of vasculature and gingival tissue by aging and accumulation of lifestyle habit but also evolution of vascular inflammation and blood coagulation by periodontopathic bacteria *Porphyromonas gingivalis* are involved in the etiology. Gingipains, which are trypsin-like proteinases produced by *P. gingivalis*, activate several blood coagulation factors such as factor X. Activated factor X (FXa) and gingipains induce expressions of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteases and then evoke vascular inflammation and blood coagulation, both locally and systemically. The immunopathological activity of periodontopathic bacteria is important for considering periodontal disease as a systemic disease. In addition, regulation of the protease cascade activated by *P. gingivalis* gingipains may be a new strategy for treatment of periodontal disease.