

氏 名	Hossain Kazi Helal
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第568号
学位授与年月日	令和3年3月15日
審査委員	主査 教授 吉山 裕規 副査 教授 森田 栄伸 副査 教授 中村 守彦

論文審査の結果の要旨

口腔細菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は歯周病の原因となるだけでなく、歯周ポケットから血管内に侵入することにより心血管病変や様々な全身疾患を発症させる可能性が指摘されている。*P. gingivalis* による血管病変発症には内皮細胞での遺伝子発現変化、バリア機能への影響や機能障害などが示唆されているが、詳細な機序については不明な点が多い。特に *P. gingivalis* 由来のLipopolysaccharide (*P. gingivalis*-LPS) は歯肉線維芽細胞や単球・マクロファージに対して *Escherichia coli* (*E. coli*) 由来のLPS (*E. coli*-LPS) などとは異なる作用を示すことも報告されている。そこで申請者は血管内皮細胞由来 EA.hy926細胞を用いて、*P. gingivalis*-LPS のToll様受容体 (TLR) への作用を *E. coli*-LPS、Zymosanと比較することにより検討した。*P. gingivalis*-LPSは、TLR4のアゴニストとされている *E. coli*-LPSと同じようにTLR4を介してinterleukin-6 (IL-6)、tumor necrosis factor- α の遺伝子発現を誘導したが、その作用は *E. coli*-LPSよりも弱いものであった。また、*P. gingivalis*-LPSは、TLR2のアゴニストとされているZymosanと同じようにTLR2を介してIL-8、Hypoxia inducible factor-2 α の遺伝子発現を誘導した。興味深いことに *P. gingivalis*-LPSのこれらの作用は血清を除いた培養条件下では認められなかった。さらに *P. gingivalis*-LPSは血栓性組織因子であるPlasminogen activator inhibitor-1遺伝子の発現を抑制したが、その一方で血管内皮由来EA.hy926細胞を用いた透過性に対する亢進作用は確認できなかった。

以上の結果は *P. gingivalis*-LPSが血清中のCo-factor存在下でTLR2およびTLR4のアゴニストとして作用することを示しており、*P. gingivalis* あるいはLPSが血管内に入ることによって血管病変発症に関与する可能性を示唆するものである。本知見は *P. gingivalis* による血管炎症性疾患の発症や増悪化の機序を解明する一助になるものと考えられることから、博士（医学）の学位授与に値するものである。