

論文審査の結果の要旨

氏名：賈 茹

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Involvement of lipid peroxidation and Th17/Th1/Treg imbalance in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-accelerated atherosclerosis

（*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 感染により増悪する動脈硬化における脂質酸化および Th17/Th1/Treg バランスの関与）

審査委員：（主査）教授 渋谷 鑛

（副査）教授 坂巻 達夫

教授 小方 頼昌

近年の疫学的研究から歯周疾患が動脈硬化の誘因となることが示唆されている。

Porphyromonas gingivalis や *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) 感染は、アポリポタンパク質 E (Apo E) 欠損マウスにおいてアテローム性動脈硬化症を促進することが報告されている。また以前の研究から動脈硬化の進展には、歯周病原性細菌によって生じる炎症が高脂血症などの因子と相乗作用をもたらすことが報告されている。炎症誘発には Toll 様受容体 (TLR) などのパターン認識受容体による微生物認識が必要であり、その結果、下流のシグナル伝達経路を活性化して炎症性サイトカイン産生が亢進される。動脈硬化は慢性炎症性疾患であり、その発症・進行過程には脂質酸化が深く関与している。従って、感染因子により惹起された慢性炎症や酸化ストレス応答が血管壁を損傷し、脂質酸化を誘導して動脈硬化進展の危険因子となっている可能性が示唆されている。しかしながら、これらの過程に歯周病原細菌生菌が関わっているのか、あるいは菌体成分のみで充分であるのかは不明である。

また近年、Th1/Th2 バランスのみならず、Th17/Treg バランスの破綻が動脈硬化の病態やプラークの不安定化に関与することが報告されている。Th17 細胞は IL-17 を産生して様々な炎症応答を惹起することが明らかになってきており、慢性歯周炎患者の病巣においても Th17 細胞の増加が認められている。一方で、制御性 T 細胞として知られる Treg 細胞が動脈硬化患者の病巣や末梢で減少しているとの報告もある。

本研究では、ApoE 欠損マウスを用いて、*Aa* 生菌、死菌および LPS 接種により促進される動脈硬化の進展レベル並びにパターン認識受容体や酸化 LDL、その他脂質酸化に関わるバイオマーカー発現を比較検討した。更に、*Aa* 感染における Th17/Th1/Treg バランス並びに関連サイトカイン分泌や関連マーカーの発現について検討した。

その結果、

1. *Aa* 生菌、死菌および LPS 接種により ApoE 欠損マウスの大動脈洞に著しいプラーク形成の増加が認められたが、その程度は生菌 > 死菌 > LPS の順であった。
2. *Aa* 生菌は大動脈における TLR-2, -4, -9 および NOD-1 の発現を有意に亢進したが、死菌と LPS は TLR-4, NOD-1 及び NOD-2 の発現のみを亢進した。
3. 免疫組織染色の結果から、*Aa* 生菌、死菌および LPS 接種により ApoE 欠損マウスの大動脈洞に 4HNE, ox-LDL 並びに PLA2 陽性の染色像が認められたが、その程度は生菌が最も顕著であった。
4. *Aa* 生菌接種により血中 ox-LDL, 8-OHdG 及び MPO レベルの顕著な上昇が認められ、更に NADPH oxidase や RAGE, Caveolin-1 の発現増強が認められた。
5. *Aa* 生菌接種により、脾臓において経時的な Th17/Th1 細胞の増加が認められた。
6. Th17 細胞の増加に伴い血中 IL-6 の増加並びに脾臓における IL-6, IL-17A, IL-21, IL-23, STAT3 の発現増強が認められた。
7. Th1 細胞の増加に伴う脾臓 IFN- γ の発現増強が認められた。

以上の結果から、*Aa* 生菌、死菌および LPS の ApoE 欠損マウスへの接種はいずれも動脈硬化の進展を誘導したが、種々の病原因子を保有する生菌感染が複数のパターン認識レセプターを活性化し、より強く脂質酸化へ導く可能性が示唆された。

更に、Th17/Th1/Treg インバランスが *Aa* 感染により促進する動脈硬化の進展に影響を与えている可能性が示唆された。

本研究は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 生菌感染が自然免疫における複数のパターン認識レセプターを活性化し、その結果、脂質酸化や Th17/Th1/Treg インバランスを誘導することにより炎症を慢性化し、動脈硬化の進展に影響を与えていることを明らかにしたものである。これらの知見から、疾患メカニズムを適切に制御することにより、疾患予防に大いに貢献するものと期待される。よって本論文の著者は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

平成25年6月27日