

論文の内容の要旨

氏名：富田直也

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：**Comparison of Apolipoprotein E Knockout Mice and Spontaneously Hyperlipidemic Mice in *Porphyromonas gingivalis*-Induced Atherosclerosis**

(*Porphyromonas gingivalis* で誘導される動脈硬化におけるアポリポ蛋白 E ノックアウトマウスと自然発症高脂血症マウスの比較)

動脈硬化は多因性の疾患であり、それによる虚血性心疾患や脳血管疾患は欧米諸国では死因の上位を占めている。動脈硬化の危険因子として、年齢、性差、高血圧、高コレステロール血症、肥満、糖尿病、喫煙などが挙げられている。歯周病もまた動脈硬化のリスクを増加させていることが疫学調査や動物実験により示されており、動脈硬化病巣からは *Porphyromonas gingivalis* などの歯周病原菌が検出されている。

循環器疾患は長い時間をかけて形成された血管病変が、何らかのきっかけにより心筋梗塞や狭心症を発症する。また、発症までに自覚症状が無いため、治療もし難く、病巣進展過程の解析を困難にしている。そこで、動脈硬化モデルとしてアポリポ蛋白 E ノックアウト (ApoE KO) マウスを用いた研究が現在世界中で広く行われている。高脂血症のモデル動物として広く用いられる ApoE KO マウスは、アテローム性動脈硬化を生じやすく、また、中大脳動脈の閉塞後において、局所の脳虚血障害を起こしやすいことが知られている。一方、自然発症高脂血症 (ApoE^{sh1}) マウスは日本産野生マウスから近交系マウスへの作出過程において発見された自然突然変異マウスで、高脂血症、動脈硬化の症状を示す。その原因として、アポリポ蛋白 E 遺伝子の突然変異によるアポリポ蛋白 E 欠損により発症することが明らかとなっている。アポリポ蛋白 E は脂質代謝に重要であり、アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおいては普通食で血清総コレステロールの高値、動脈硬化、重度の皮膚黄色腫が認められている。しかしながら、これら 2 種類のマウス間における体重変化や脂質組成、動脈硬化進展度に関しては比較・検討はなされていない。

本研究では、雌雄の ApoE KO マウスおよび ApoE^{sh1} マウスを用いて *P. gingivalis* を静脈内接種し、その後の体重変化、動脈硬化進展度、血清脂質パラメーターの比較を行った。

その結果、

1. 体重変化においては、いずれのマウス群も類似の体重増加を示し両群の間に顕著な違いは認められなかった。一方、性差に関しては両群とも雄が雌よりも体重増加率が高かった。
2. *P. gingivalis* 接種群では、いずれのマウスにおいても有意に動脈硬化が促進された。脂肪線条に覆われた動脈硬化病変は、ApoE^{sh1} マウスより ApoE KO マウスの方が僅かに大きかった。病変面積はいずれの群も雄が雌と比較して僅かに大きかったが有意差は認められなかった。
3. 総コレステロール値は、ApoE KO マウスより ApoE^{sh1} マウスで高かった。更に、*P. gingivalis* 接種により、ApoE^{sh1} 群において総コレステロール値および LDL 値の増加が認められた。性差に関しては、いずれのマウス群も雄が雌と比較して総コレステロール値および LDL 値が高い傾向を示した。

ApoE^{sh1} マウスと ApoE KO マウスにおける脂質組成の相違は *P. gingivalis* 接種前後で認められたが、いずれのマウスも性差にかかわらず *P. gingivalis* 接種により有意に動脈硬化を進展した。

以上の結果から、ApoE^{sh1} マウスは ApoE KO マウスの輸入コストや遺伝子組換え動物の管理・維持の煩雑さを考慮に入れると、より自然で、病態の経時的变化の理解にも優れ、より有用であることが示唆された。