

論文審査の結果の要旨

氏名：富田直也

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)

審査委員：(主査) 教授 坂巻 達夫

(副査) 教授 渋谷 鑛

(副査) 教授 西山 典宏

虚血性心疾患、脳血管疾患の原因となる動脈硬化は血管壁の炎症に基づき、LDL コレステロールの蓄積により発症進展していく。動脈硬化促進因子は多数に及び、避けられない因子として年齢や性別がある。治療可能な因子として高血圧、高脂血症、糖尿病や肥満などがある。近年、歯周病も動脈硬化の危険因子の一つであることが疫学調査や動物実験、さらには人の冠動脈病巣からは *Porphyromonas gingivalis* などの歯周病原菌が検出されていることから重要な因子として認識されるようになった。動脈硬化の進展過程や、特に冠動脈の動脈硬化巣の破綻による急性心筋梗塞発症の病態を解明するには適切かつ、取り扱いの容易な実験動物が必要である。

現在、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、今までにこれら2系統のマウス間における体重変化や性差、脂質組成、動脈硬化進展度に関しては比較・検討されていない。

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、より自然であり、病態の経時的変化の理解にも優れている点で、より有用であることが示唆された。

本研究は、体重変化、動脈硬化進展度、血清脂質パラメーターを比較することにより、*P. gingivalis* を感染させた ApoE^{sh1} マウスが ApoE KO マウスと比較して遜色無く動脈硬化を誘導できることを明らかにしたものである。これらの知見から、ApoE^{sh1} マウスは ApoE KO マウスの代替動物としても使用できることを明らかにし、さまざまな細菌によって発症する口腔感染症による動脈硬化の発症機構解明に大いに貢献するも

のと期待される。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年4月24日