

## 論文審査の結果の要旨

氏名：大 屋 学

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Influence of varying hemin concentrations on growth and physiological activity of

*Porphyromonas gingivalis* strains with different *fimA* genotypes

(*fimA* 遺伝子型の異なる *Porphyromonas gingivalis* の発育と生理活性に及ぼす hemin 濃度の影響)

審査委員：（主 査） 教授 鈴木 直 人

（副 査） 教授 今 井 健 一

教授 佐 藤 秀 一

教授 高 橋 富 久

歯周病の発症と進展には、バイオフィルムに生息する口腔細菌が複合的に関与しているが、*Porphyromonas gingivalis* は最も重要な歯周病原菌であり、病原因子として線毛やジンジパインなどを有する。線毛は、歯周ポケット内への定着、バイオフィルムの形成および heme の取り込みなどに関与する。主要な線毛である FimA 線毛には、*fimA* 遺伝子の塩基配列の違いにより I~IV 型および I 型の亜型としての Ib 型が存在し、*fimA* 遺伝子型と歯周病の病態とが相関することが知られている。

*P. gingivalis* の発育と病原性の発揮には栄養素としての鉄が必須であり、赤血球由来の heme が主な供給源となる。歯周病の進展にともない、歯周ポケット滲出液中の出血量が増加するため、heme 濃度と検出される *P. gingivalis* の *fimA* 遺伝子型との間に関連性があることが考えられる。また、heme 濃度が、菌体内の活性酸素種のバランスに変化を生じさせ菌の発育に影響を及ぼしていることも考えられるが、このような観点から検討した研究はこれまでにない。

そこで本研究では、heme の代用安定物質である hemin を用い、*fimA* 遺伝子型が異なる *P. gingivalis* 菌株の発育至適 hemin 濃度を、菌体内 arginine-gingipain (Rgp) 活性を指標として求めるとともに、hemin 濃度と菌体内 SOD 量との関連性を調べた。

その結果、以下の知見を得た。

1. I 型 *fimA* 遺伝子を有する FDC381 株の発育至適 hemin 濃度は、標準的に用いられる濃度の 5 ppm であった。SOD 量は、発育至適 hemin 濃度以外の環境下において増加した。
2. II 型 *fimA* 遺伝子を有する TDC60 株の発育至適 hemin 濃度は、25 ppm と高濃度であった。SOD 量も高濃度の hemin 環境下で最も高かった。
3. III 型 *fimA* 遺伝子を有する ATCC49417 株の発育至適 hemin 濃度は、標準的な濃度よりも低い 2.5 ppm であった。SOD 量は、発育至適 hemin 濃度とかけ離れた濃度の環境下で顕著に減少した。
4. IV 型 *fimA* 遺伝子を有する W83 株の発育至適 hemin 濃度は、25 ppm と 2.5 ppm であった。SOD 量は、いずれの hemin 濃度においても変化は認められなかった。

重度歯周病患者から高頻度に検出される TDC60 株の発育には高濃度の hemin が、歯周病患者からの検出率が低い ATCC49417 株は低濃度の hemin が発育に適していることが明らかとなり、heme 濃度の変化に応じ歯周ポケット内で *P. gingivalis* の遺伝子型の遷移が起こっている可能性が示された。

以上のように本研究は、炎症を抑制し血液の供給を断つことすなわち heme の濃度を抑制することが歯周病進展の抑制に重要である可能性を示唆したものであり、歯周病学ならびに関連分野の発展に寄与するものと考えられた。

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 29 年 3 月 8 日