

## 論文の内容の要旨

氏名：菱沼 光恵

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：*P. gingivalis fimA* II 型の気管上皮細胞への感染に対する Bestatin の有用性

要介護高齢者や重症心身障害児者における死亡原因の第 1 位は呼吸器疾患であり、歯周病に代表される口腔疾患も深く関与することが知られている。歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. g.*) は線毛の遺伝子 (*fimA*) で分類した場合、重症歯周病患者に多く検出されるのは II 型 (*P. g. fimA* II 型) であるとされている。糖非分解性である *P. g.* がエネルギー産生のために分泌するプロテアーゼの中で、特に Aminoacyl-histidine dipeptidase (PepD) は、*P. g. fimA* II 型に多く発現するとの報告がある。従って、歯周病病原細菌が原因となる呼吸器疾患の発症や進行を抑えるためには、PepD の活性を阻害することで *P. g. fimA* II 型の増殖や炎症応答の抑制が鍵となると思われる。また、既に臨床応用されており、抗がん作用や抗炎症作用を有するアミノペプチダーゼ阻害剤の一種である Bestatin は、*P. g.* の増殖を特異的に抑制することが報告されていることから、呼吸器疾患の発症や進行抑制に対して有力な候補となると考えられる。従って、本研究では気管上皮細胞である BEAS-2B 細胞に対する PepD の影響ならびに PepD に対する Bestatin の有用性について検討した。その結果、PepD は *P. g.* の代表的な病原因子である LPS よりも BEAS-2B 細胞の IL-8 産生量を増大させ、Bestatin によって著しく活性阻害をうけることが判明した。慢性炎症は細菌の宿主細胞や組織への繰り返しの侵入によって生じる。本研究にて *P. g. fimA* II 型は時間経過とともに侵入菌数は減少するものの BEAS-2B 細胞内への侵入は可能であることが示され、慢性炎症に関与する可能性が十分にあると考えられた。次に BEAS-2B 細胞に侵入した *P. g. fimA* II 型への Bestatin の有用性について検討を加えたところ、細菌の生存には影響を及ぼさないが、*P. g. fimA* II 型の BEAS-2B 細胞内への感染、侵入によって惹起される炎症応答を調整する可能性があると考えられた。*P. g. fimA* II 型が侵入した BEAS-2B 細胞では、IL-6 および IL-8 の遺伝子発現は増加するが IL-6 シグナル伝達経路にある STAT3 ならびに SOCS3 は変化を認められないことから、複雑なサイトカインネットワークが形成されていることが推察された。また Bestatin 添加によって、*P. g. fimA* II 型侵入で増加した IL-8 遺伝子発現が有意に減少したことから、IL-8 の発現をコントロールすることが炎症制御の鍵となることが考えられた。Bestatin は菌体と宿主細胞表層に存在するアミノペプチダーゼに働くことで、細菌と炎症応答の両方を制御するのに有用であると推測されることから、臨床応用に向けて更なる検討を重ねる意義があると思われる。