

論文審査の結果の要旨

氏名：高橋 佑和

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：*Porphyromonas gingivalis* Mfa1 fimbria induces both IL-6 and IL-8 production by human bronchial epithelial cells via Toll-like receptor 2

(*Porphyromonas gingivalis* Mfa1 線毛は Toll-like receptor 2 を介して気管支上皮細胞からの IL-6 と IL-8 産生を誘導する)

審査委員：(主査) 教授 佐藤 秀一

(副査) 教授 飯沼 利光

教授 今井 健一

教授 外木 守雄

歯周病は歯肉の炎症と歯槽骨の吸収を特徴とする炎症性疾患で、30歳以上の約7割が罹患している。近年では、歯周病と全身疾患との関連、特に歯周病と肺炎との関係性を示す臨床研究が多く報告されており、歯周ポケットが10歯以上ある人は、歯周ポケットが正常な人に比べ、肺炎により死亡する危険性が約4倍高いことなどが示されている。一方、口腔健康管理が肺炎予防に有効であることもわかり、周術期や高齢者施設等において肺炎予防を目的とした口腔衛生管理と口腔機能管理が積極的に行われている。しかし、歯周病がどのように肺炎の発症や増悪に関与しているかは良くわかっていない。

歯周病の発症と進展において、*Porphyromonas gingivalis* は最も重要な歯周病原菌であり、線毛、ジンジパイン、及びLPSなど様々な病原因子を有する。*P. gingivalis* の線毛は、遺伝子の違いからFimA線毛とMfa1線毛が存在することが知られている。FimA線毛に関しては多くの研究成果が発表されており、歯周組織への定着と侵入やバイオフィルム形成において重要な役割を担っていることがわかっている。しかし、Mfa1線毛に関する研究は近年始まったばかりで、その構造に関する報告がほとんどで宿主に対する作用は不明である。最近Mfa1がケモカインの遺伝子発現を誘導するとの報告がなされ、Mfa1が炎症に関与する可能性が指摘された。

そこで本研究では、歯周病原菌が肺炎を惹起するメカニズムの一端として、Mfa1が肺炎において中心的役割を担う炎症性サイトカインを誘導するのではないかと推察し、ヒト気管支上皮細胞を用いて実験を行った。また、Mfa1が作用する受容体についても併せて検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. 気管支上皮細胞をMfa1、FimAおよびLPSで刺激した結果、Mfa1でのみIL-6とIL-8の産生が認められた。
2. 蛋白質複合体の立体構造を解析した結果、Mfa1はTLR2とTLR4の両方とそれぞれ結合する可能性があること、その結合にMfa1のプロリンリッチドメインが関与していることが推察された。
3. Mfa1は、TLR2強制発現細胞においてのみ濃度依存的にNF- κ Bを活性化した。
4. Mfa1誘導性のIL-6とIL-8産生は、TLR2の中和抗体により濃度依存的に抑制されたが、TLR4中和抗体においては抑制が認められなかった。

以上の結果から、*P. gingivalis* Mfa1は気管支上皮細胞上のTLR2を介してIL-6とIL-8の産生を強く誘導することで、肺炎の発症と進展に深く関与していることが示唆された。本研究の成果は、歯周病と呼吸器疾患との関連を解明するうえで興味深い基礎的知見を提示しており、歯周病学と高齢者歯科学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

令和4年3月10日