

論文審査の結果の要旨

氏名：唐 橋 幸 宏

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Effects of *Fusobacterium nucleatum* on disruption of tight junction in human bronchial epithelial cell layer and mouse lung

（*Fusobacterium nucleatum* がヒト気管支上皮細胞層とマウス肺のタイトジャンクション破壊に及ぼす影響）

審査委員：（主 査） 教授 鈴 木 直 人

（副 査） 教授 佐 藤 秀 一

教授 今 井 健 一

教授 菊 入 崇

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、特に歯周病と呼吸器疾患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、口腔健康管理が呼吸器疾患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呼吸器疾患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。

最近、歯周病原菌が呼吸器疾患の発症と進行に及ぼす影響が分子レベルで解明されつつある。呼吸器上皮細胞に局在するタイトジャンクションは、上皮細胞同士を機械的に繋ぐことでバリアを形成し、細菌やその病原因子およびウイルスの侵入を防ぐなど、感染防御において重要な役割を果たしている。肺炎や慢性閉塞性肺疾患罹患患者では、炎症性サイトカインや酸化ストレス等が呼吸器上皮細胞のタイトジャンクションを破壊する結果、細菌やウイルスの2次感染が起こり、呼吸器疾患が重症化することが知られている。しかし、細菌感染が呼吸器上皮のタイトジャンクションに及ぼす影響はわかっていない。

そこで本研究では、歯周病原菌が呼吸器上皮のタイトジャンクション機能に影響を及ぼしているのではないかと推察し、気管支上皮細胞およびマウスを用いて実験を行った。

その結果、以下の知見を得た。

1. 気管支上皮細胞を *Fusobacterium nucleatum* で刺激した結果、経上皮電気抵抗値が低下するとともに、デキストランの透過性が亢進したことから、*F. nucleatum* によりタイトジャンクションが破壊されることがわかった。
2. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes から入手したデータセットを用いたコンピューター解析の結果、claudin1 (CLDN1), ZO-2, E-cadherin および junctional adhesion molecule A (JAM-A) などが、タイトジャンクションの機能維持に深くかかわっていることが示唆された。
3. *F. nucleatum* で気管支上皮細胞を刺激した結果、CLDN1, JAM-A および ZO-2 の遺伝子発現が有意に低下した。
4. マウスに *F. nucleatum* を誤嚥させた結果、肺における CLDN1 と JAM-A の遺伝子発現低下、肺胞腔の拡大およびデキストラン透過性の亢進を認めた。

以上の結果より、*F. nucleatum* は CLDN1 や JAM-A などの遺伝子発現を抑制させることにより呼吸器上皮のタイトジャンクションを破壊することで、呼吸器疾患の重症化に影響を及ぼ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、医科歯科連携の推進と歯周病学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6年3月7日