OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Porphyromonas gingivalis による上皮バリア破綻に関与する分子基盤の解析
Author(s)	山賀, 俊介
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/87968
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（山賀　俊介）	
論文題名	*Porphyromonas gingivalis* による上皮バリア破綻に関与する分子基盤の解析

論文内容の要旨

歯周病はバイオフィルム由来の病原因子が歯周組織を破壊する慢性炎症で，人類で最も多くみられる感染症のひとつである．歯肉内縁上皮は外来異物の歯周組織内への侵入を防ぐ物理的な上皮バリアとして機能し，その破綻は歯周病の発症に関与すると考えられる．主要な歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* および本菌の産生するシステインプロテアーゼであるジンジパインは，歯周病菌群全体の病原性を高める可能性が指摘されている．ジンジパインは，アルギニンを特異的に分解する RgpA と RgpB，およびリシンを特異的に分解する Kgp に分類され，その強力なタンパク質分解活性は，歯周病の発症に複合的に関与すると考えられている．しかし，*P. gingivalis* およびジンジパインが歯肉の上皮バリアを破壊する分子機構には不明な点が多い．我々の以前の研究より，歯肉上皮細胞で発現する細胞接着分子の一つである junctional adhesion molecule 1 (JAM1) が *P. gingivalis* の産生するジンジパインにより特異的に分解され，三次元歯肉上皮モデルにおける病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) である Lipopolysaccharide (LPS) や Peptidoglycan (PGN) の透過性が亢進することが示された．しかし，歯肉上皮細胞において *P. gingivalis* により分解を受ける細胞接着分子が JAM1 以外にも存在する可能性は否定できない．そこで，本研究では JAM1 と類似したアミノ酸配列を持つ JAM ファミリータンパク質である JAM2, JAM3, JAM4, coxsackievirus and adenovirus receptor (CXADR), cluster of differentiation 2 (CD2), CXADR like membrane protein (CLMP), endothelial cell-selective adhesion molecule (ESAM) に焦点を当て，*P. gingivalis* 感染による影響を評価した．その結果，*P. gingivalis* は歯肉上皮細胞で発現する JAM ファミリータンパク質のひとつである CXADR の R145 および K235 を選択的に分解することが示された．一方，ジンジパイン欠失株は CXADR のタンパク量に明らかな影響を与えなかった．また，CXADR をノックダウンした細胞で構築した三次元歯肉上皮モデルでは，異物透過性の亢進が観察された．また，*P. gingivalis* が産生するジンジパインは，三次元歯肉上皮モデルにおける異物透過性を亢進する一方，CXADR を過剰発現させた歯肉上皮モデルにおける異物透過性の亢進は誘導できなかった．以上の結果より，*P. gingivalis* が産生するジンジパインは歯肉上皮細胞の CXADR を選択的に分解することにより，歯肉上皮バリアを破綻させることが示唆された．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　山賀　俊介　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	天野敦雄
	副査　教授	野田健司
	副査　准教授	北村正博
	副査　講師	村上旬平

論文審査の結果の要旨

本研究は，*Porphyromonas gingivalis* による歯肉上皮バリアの破綻に関与する分子基盤について検討したものである．細胞接着分子である coxsackievirus and adenovirus receptor (CXADR) はヒト歯肉上皮細胞で発現し，そのノックダウンにより歯肉上皮細胞層における異物透過性が亢進した．*P. gingivalis* を歯肉上皮モデルに感染させたところ，*P. gingivalis* が産生するジンジパインによる CXADR の分解により，三次元歯肉上皮モデルにおける異物透過性が亢進した．一方，CXADR を過剰発現させた歯肉上皮モデルでは *P. gingivalis* 感染による異物透過性の亢進は認められなかった．これらの結果から，*P. gingivalis* のジンジパインが歯肉上皮細胞の CXADR を分解することにより，歯肉上皮バリアを破綻させることが示唆された．

本研究は歯周病原性因子が組織内に侵入する分子機構の解明に寄与するものであり，博士（歯学）の学位授与に値するものと認められる．