

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔保健学専攻 1年

口腔保健支援学分野 吉田佳世

研究課題名 歯周病原菌に起因する細胞外小胞がもたらすアルツハイマー型認知症 発症機構の解明

1. 研究目的と成果内容

細菌の放出する膜小胞 Outer Membrane Vesicles (OMVs) は内部に細菌由来の蛋白質や核酸を含有し、様々な疾患の発症に関与する。多くの疫学的研究により、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's Disease: AD) の発症や進行は歯周病と大きく関与することが明らかになっているが、歯周病原菌の OMVs と脳疾患との関連性は不明である。歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) の OMVs (Pg-OMVs) は、AD 発症に関与するとされるプロテアーゼ gingipain を含有する。そこで本研究では、Pg-OMVs が AD 発症に及ぼす影響について解析した。

In vivo 解析として、Pg-OMVs 長期投与によるマウスの認知機能障害、脳組織の病態解析を行った。*In vitro* 解析では、脳内の炎症に関与するとされるヒトミクログリア細胞 (HMC3 細胞) に Pg-OMVs を添加し、神経炎症に関与する遺伝子発現を解析した。

その結果、Pg-OMVs を腹腔内に長期投与したマウスの脳組織では、コントロールとする PBS 投与群と比較して脳室周辺に gingipain が検出され、ミクログリア細胞の活性化などの炎症を示す病理的变化が認められた。また、ウェスタンブロット法により Pg-OMVs 投与群の脳ではタウ蛋白質のリン酸化が認められた。しかし、Y 字型迷路試験において認知機能に群間差はなかった。また、脳組織の Kluver-Barrera 染色像から脳委縮や脱髄は認められなかった。一方、*in vitro* 解析より Pg-OMVs は HMC3 細胞において炎症に関与する遺伝子の発現を gingipain 依存的に亢進した。

以上の結果は、OMVs が血流を介して脳へ gingipain を運搬し、脳組織に炎症を誘導する可能性を示す新たな知見であり、AD 予防において専門的な口腔衛生管理が重要であることが示唆された。

2. 自己評価

博士課程への進学に伴い新しく立ち上げられた研究テーマに、当初は大きな希望と楽しみを抱いていたが、これまでの修士課程で行ってきた研究活動がどれほど指導教員による予備実験や論文検索に支えられていたのかと痛感した。自発的に研究計画を立てることが1年次の目標であったが、論文検索・抄読による情報収集への意欲の欠如に伴う知識不足から、思い付きだけでは実験計画にならないこと、結果の解釈や考察が十分にできないことを学んだ。今後の研究活動では、自身で情報収集し自身で立てた研究計画を指導教員と答え合わせできる、もしくは提案できるような、抄読への苦手意識を払った姿勢で臨みたい。

3. 学会発表

無し。

4. 論文

Extracellular vesicles of *P. gingivalis*-infected macrophages induce lung injury. *Biochim Biophys Acta-Molecular Basis of Disease*, 1867 (11), 166236, 2021. K Yoshida, K Yoshida, N Fujiwara, M Seyama, K Ono, H Kawai, J Guoe, Z Wang, Y Weng, Y Yue, Y Uchida-Fukuhara, M Ikegame, A Sasaki, H Nagatsuka, H Kamioka, H Okamura, K Ozaki.