

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 第 9 号 乙口保 口 修	氏 名	吉田 佳世
審 査 委 員	主 査 湯本 浩通 副 査 住友 倫子 副 査 岩崎 智憲		

題 目

Porphyromonas gingivalis infection alters microRNA composition in extracellular vesicles
(*Porphyromonas gingivalis*感染は細胞外小胞のmicroRNA構成を変化させる)

要 旨

歯周病患者の唾液で特定のmicroRNA (miRNA) の増加が報告されるなど、miRNAの歯周病病態への関与が示唆されている。細胞外小胞 (Extracellular Vesicles : EVs) を介して分泌されるmiRNAが免疫応答や炎症反応を制御することも知られているが、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) 感染によるEVs中のmiRNAの構成やその変化が歯周病の病態形成にどう影響するかは不明な点が多い。本研究では、Pg感染マクロファージ (THP-1由来) から抽出したEVs (Pg-EVs) 中のmiRNAを網羅的に解析・同定し、その分子的ならびに機能的特徴を調べることを目的とした。

Pg-EVs 中の miRNA プロファイル検索としてマイクロアレイ解析を行った。また、Pg-EVs 中の miRNA の構成変化がPg感染による自然免疫レセプターシグナルに依存するか否かをシグナル阻害実験と *in silico* 解析で検討した。さらに、Pg 感染によって EVs 中で変動する miRNA の分子特性や機能特性を調べる目的で、miRNA の配列モチーフ解析やパスウェイ解析を行った。

その結果、Pg感染により11種のmiRNAがEVs中で増加し、この中にmiR-155やmiR-146など既知の歯周病バイオマーカーが含まれていた。また、このEVs中のmiRNAの構成変化はLPS刺激によるmiRNAの構成変化と大きく異なっていた。加えて、Pg感染によるmiR-155の発現亢進がTLR2シグナルを介して誘導されたことから、TLR2シグナルがPg-EVs中のmiRNA構成に影響を及ぼすことが示唆された。さらに、Pg-EVs中で増加していた11種のmiRNAの共通配列モチーフとしてAGAGGGとGRGGSGCモチーフが同定された。これらの配列モチーフは、配列長やG+C含量といった点でmiRNAソーティングモチーフと類似していた。一方、パスウェイ解析の結果、Pg-EVs中で増加した11種のmiRNAは免疫応答や炎症反応、ErbBパスウェイに関連していた。特に、AGAGGGモチーフを有するmiRNAがこれらのパスウェイと関連する可能性が示された。

これらの結果は、歯周病における複雑な免疫応答や炎症反応の変化に関する新しい理解をもたらすことに加え、新たな歯周病バイオマーカーの同定に寄与する可能性があり、歯科医学の発展に大きく寄与する内容と考えられる。よって、申請された論文は博士 (口腔保健学) の学位授与に値するものと判断した。