

Studies on cathepsin S-mediated changes in T cell subpopulations after systemic exposure to lipopolysaccharide derived from *Porphyromonas gingivalis*

出来田, 雅人

<https://hdl.handle.net/2324/1806932>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	出来田 雅人		
論 文 名	Studies on cathepsin S-mediated changes in T cell subpopulations after systemic exposure to lipopolysaccharide derived from <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>Porphyromonas gingivalis</i> 由来 LPS の全身投与に伴うカテプシン S を介した T 細胞の変動に関する研究)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授 中村 誠司
	副 査	九州大学	教授 前田 英史

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

歯周病が引き起こす全身疾患には慢性炎症が関与していると考えられている。しかし、歯周病が全身性の慢性炎症を引き起こす機序については不明点も多い。一方、リソソーム系システインプロテアーゼのカテプシン S (CatS) は炎症反応ならびに免疫応答に関与することが知られている。そこで本研究は、*Porphyromonas gingivalis* 由来のリポ多糖 (PgLPS) の全身投与に伴う炎症反応ならびに免疫応答における CatS の役割を明らかにすることを目的に行った。

野生型 (DBA/2) ならびに CatS 欠損マウスに PgLPS の全身投与 (5mg/kg/日、腹腔内) を 7 日間行ったところ、野生型マウスにおいてのみ脾臓肥大が生じた。組織学的解析を行ったところ、脾臓の白脾髄周囲辺縁帯 (MZ) において CD11c⁺ の樹状細胞 (DC) が局所的に有意に増加していることが明らかとなった。脾臓は最も大きな二次リンパ組織であり、DC 応答による T 細胞の変動など免疫応答を調節する中心的な存在である。そこで、MZ における T 細胞の変動について解析を行った。その結果、MZ ならびにそれに隣接する白脾髄の辺縁ゾーンにおいて Th17⁺CD4⁺ T 細胞の有意な増加が認められた。一方、IFN- γ ⁺、IL-4⁺ならびに TGF- β ⁺CD4⁺ T 細胞の変動は認められなかった。さらに、CD11c⁺細胞において CatS ならびに IL-6 が有意に増加することが明らかとなった。

次に、CD11c⁺細胞の IL-6 産生における CatS の役割を詳細に検討するため、野生型ならびに CatS 欠損マウスの脾臓より CD11c⁺細胞を単離し、PgLPS (1 μ g/ml) で直接刺激を行なった。その結果、野生型 CD11c⁺細胞においてのみ IL-6 mRNA 発現が有意に増加した。また、IL-6 mRNA 発現は CatS 特異的阻害剤の Z-Phe-Leu-COCHO により有意に抑制された。CatS はプロテアーゼ活性化受容体 (PAR) 2 を活性化し、活性化した PAR2 は IL-6 など炎症性メディエーターの産生に関与することが報告されている。そこで、野生型ならびに CatS 欠損マウスの脾臓から単離した CD11c⁺細胞における PgLPS 刺激に伴う PAR2 活性化について解析した。その結果、野生型 CD11c⁺細胞においてのみ PAR2 活性化が認められた。さらに、PgLPS 刺激に伴う IL-6 産生の増加は、Akt 特異的阻害剤の Akti あるいは PAR2 阻害剤の FSLLRY-NH₂ により有意に抑制された。

以上の結果から、DC において PgLPS 刺激に伴って増加した CatS が PAR2 活性化を介し IL-6 産生を促進し、Th17 細胞の増加に重要な役割を果たすことが示唆された。したがって、CatS 特異的阻害剤は歯周病に関連する免疫反応の制御に有効である可能性が示唆された。本論文は新知見を含んでおり、博士 (歯学) の学位授与に十分値するものと判断された。