



令和3年12月9日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

### 歯周病菌が血管の修復を妨げる仕組みを発見

－ 歯周病菌は血管内皮細胞の創傷治癒を遅延させる －

#### 【本研究成果のポイント】

- 歯周病に罹患すると歯ぐきから出血し、歯を支える歯周組織が破壊されて歯が抜け落ちます。
- 本研究グループは、歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) \*<sup>1</sup>が血管内皮細胞\*<sup>2</sup>の細胞移動に関わる plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) \*<sup>3</sup>を分解することを発見しました。
- *P. gingivalis*による PAI-1 の分解により、血管内皮細胞の移動速度が遅くなることを発見しました。
- この研究成果は、歯周病菌により血管の修復が妨げられることで血管壁のバリア機能が弱くなる可能性を示唆するものです。

#### 【研究成果の概要】

歯周病にかかると、歯を支える歯周組織は慢性的な炎症に陥り、歯周ポケットのなかで血管が破れて出血します。歯周病に最も深く関わる病原体 *P. gingivalis* は、ジンジパインというタンパク質分解酵素を分泌し、免疫に関わるさまざまなタンパク質を壊し殺菌されないように抵抗しています。また、ジンジパインはアルツハイマー型認知症の悪化に関わることも明らかにされています。東北大学大学院歯学研究科口腔分子制御学分野の多田浩之（ただ ひろゆき）講師らの研究グループは、歯周病の代表的な原因菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が、血管内皮細胞が産生する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)を分解することで、血管内皮細胞の創傷治癒が遅くなることを発見しました。

この研究成果は、2021年11月25日（中央ヨーロッパ時間）に国際科学誌 *Journal of Innate Immunity* のオンライン速報版に掲載されました。

## 【研究の背景】

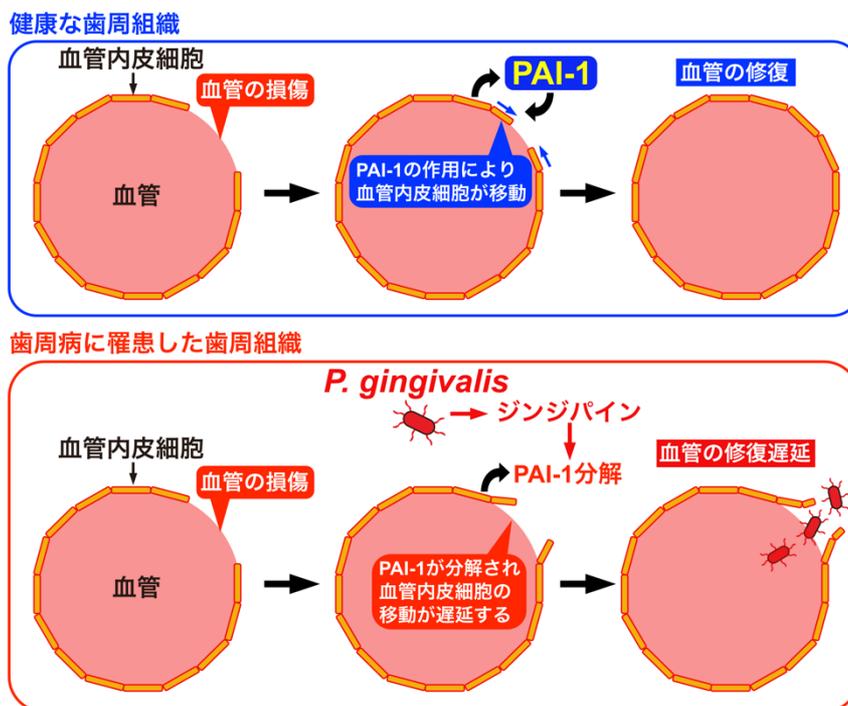
歯周病は細菌による感染症であり、複数の歯周病原細菌が関わっています。なかでも、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は歯周病に最も深く関わることからキーストーン病原体として注目されています。*P. gingivalis* はジンジパインというプロテアーゼ（タンパク質を分解する酵素）を分泌して、私たちが持つ免疫に関わるさまざまなタンパク質を壊し殺菌されないように免疫に抵抗しています。また、ジンジパインはアルツハイマー型認知症の悪化に関わることも明らかにされています。

歯周病にかかると、歯を支える歯周組織は慢性的な炎症に陥り、歯周ポケットのなかで血管が破れて出血します。*P. gingivalis* は増殖するために鉄分を必要とする細菌で、ジンジパインにより赤血球を壊しヘモグロビンからヘム鉄を摂取します。歯周ポケットの出血は、*P. gingivalis* が増殖するために好適な環境となります。

血管の内側は血管内皮細胞で裏打ちされており、出血が起こると血管内皮細胞は破れた穴を埋めるように移動して血管を修復します。血管内皮細胞が移動するには、細胞自身が出す plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) というタンパク質が必要になります。

本研究において、*P. gingivalis* は PAI-1 を分解することで、血管内皮細胞の創傷治癒が遅くなることを発見しました（図1）。

図1: *P. gingivalis*による血管内皮細胞のPAI-1分解と創傷治癒遅延



### 【研究の概要】

歯周病では血管内皮細胞による血管の修復がどのような影響を受けるかについて、*P. gingivalis* をヒト血管内皮細胞に感染させる実験を行いました。その結果、*P. gingivalis* を感染させると血管内皮細胞から産生される PAI-1 の量が著しく減少しました (図 2)。しかしながら、人為的にジンジパインを欠損させた *P. gingivalis* を感染させると、血管内皮細胞の PAI-1 の量は減少しませんでした。さらに、PAI-1 タンパク質を *P. gingivalis* から精製したジンジパインで処理すると、PAI-1 は複数の断片に分解されることから、*P. gingivalis* が分泌するジンジパインは PAI-1 をタンパク分解していることがわかりました。

次に、血管内皮細胞の創傷治癒における *P. gingivalis* の影響を調べるため、血管内皮細胞の単層培養に創傷をつくり、血管内皮細胞の移動により創傷が治る過程を観察しました。血管内皮細胞の創傷は、細胞の移動により約 24 時間後にほぼ閉鎖されます。しかしながら、血管内皮細胞を PAI-1 阻害薬や PAI-1 受容体である LRP1\*<sup>4</sup>拮抗薬で処理すると、24 時間を経過しても創傷はほとんど閉鎖されなくなりました。

そこで、血管内皮細胞に *P. gingivalis* を感染させると、血管内皮細胞の創傷治癒は遅くなりました (図 3)。それに対して、加熱してジンジパインを失活させた *P. gingivalis* やジンジパイン欠損菌では、創傷治癒の速度は通常の血管内皮細胞と同じでした。血管内皮細胞に精製ジンジパインを添加すると創傷治癒は遅くなったことから、ジンジパインによる PAI-1 の分解により血管内皮細胞の創傷治癒が妨げられることが示唆されました。

### 【研究成果の意義】

本研究から、*P. gingivalis* は PAI-1 を分解して血管内皮細胞の創傷治癒を妨げることが明らかになりました。歯周病において、血管の修復が遅れると歯周ポケットの出血が持続します。その結果、*P. gingivalis* は増殖し、歯周病は悪化していくことが示唆されます。また、*P. gingivalis* が壊れた血管から体内に侵入することで、アルツハイマー型認知症や心血管疾患など血管の異常に関わる全身の

図2 *P. gingivalis*感染による血管内皮細胞のPAI-1産生量の減少

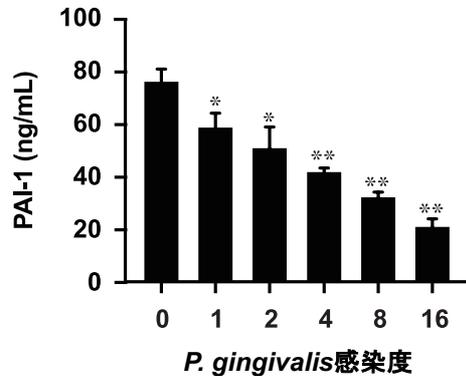
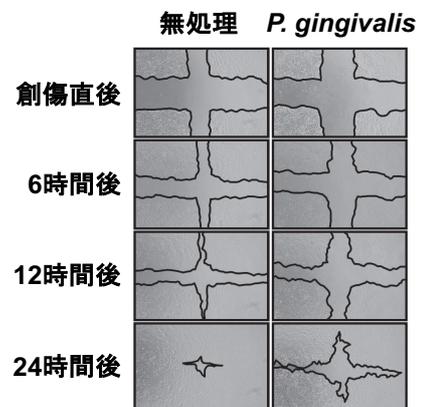


図3 *P. gingivalis*による血管内皮細胞の創傷治癒遅延



病気を悪化させる可能性も考えられます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金の助成を受けて行われました。

#### 【用語説明】

\* 1: *Porphyromonas gingivalis* (ポルフィロモナス・ジンジバリス)

歯周病に最も深く関わる病原細菌の一つです。*P. gingivalis* はジンジパイン、リポ多糖、線毛や莢膜など多彩な病原因子を持ち、歯周組織に慢性炎症を引き起こします。

\* 2: 血管内皮細胞

血管の内腔を覆う細胞。血液と組織の間で酸素や栄養素などの物質交換を行います。また、さまざまな物質を産生して組織や臓器の機能を維持する働きがあります。

\* 3: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

PAI-1 は組織内において血管内皮細胞の遊走を担い、血管内において血栓を溶解する線溶系を阻害します。PAI-1 は主に血管内皮細胞や肝細胞が産生します。

\* 4: Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)

PAI-1 が作用する受容体で、血管内皮細胞の表面に発現しています。

#### 【研究成果の公表】

掲載誌: Journal of Innate Immunity

論文タイトル: *Porphyromonas gingivalis* Gingipains-Mediated Degradation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Leads to Delayed Wound Healing Responses in Human Endothelial cells

著者: Li-Ting Song, Hiroyuki Tada, Takashi Nishioka, Eiji Nemoto, Takahisa Imamura, Jan Potempa, Chang-Yi Li, Kenji Matsushita, Shunji Sugawara

DOI: 10.1159/000519737

<https://www.karger.com/Article/FullText/519737>

**【問い合わせ先】**

＜研究に関すること＞

東北大学大学院歯学研究科

口腔分子制御学分野

講師 多田 浩之 (ただ ひろゆき)

**TEL: 022-717-8306**

**E-mail: htada@tohoku.ac.jp**

＜報道に関すること＞

東北大学大学院歯学研究科広報室

**TEL: 022-717-8260**

**E-mail: den-koho@grp.tohoku.ac.jp**