HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Aggregatibacter actinomycetemcomitansのゲノムDNAはマクロファージに対してnucleotide-binding domain-like receptor containing protein 3インフラマソームを活性化してIL-1βを誘導する［全文の要約］
Author(s)	亀崎, 良助
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12605号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65850
Type	doctoral thesis
File Information	Ryosuke_Kamezaki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要約

学位論文題目

Aggregatibacter actinomycetemcomitans のゲノム DNA はマクロファージに対して nucleotide-binding domain-like receptor containing protein 3 インフラマソームを活性化して IL-1β を誘導する

博士の専攻分野名称　　博士（歯学）　　氏名　亀崎　良助

インフラマソームは多様な生理活性をもつ炎症性サイトカインの一つであるIL-1βの産生を制御する細胞内センサーである． IL-1βは歯周炎を含む多くの炎症性疾患において重要な病因的役割を果たしている． *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*（Aa）は人の口腔常在菌の一つであり，急速な歯周組織破壊をもたらす侵襲性歯周炎の主な病原菌として知られている．

これまでに我々はAaの生菌および死菌でA/Jマウス由来樹状細胞（XS106細胞）を刺激した際，生菌および死菌ともにIL-1βの産生を誘導し，更にこれらのIL-1β産生誘導活性はcaspase-1ならびにnucleotide- binding domain-like receptor containing protein 3 (NLRP3)のノックダウンにより有意に減弱することを報告している．そこで，本研究では，AaによるNLRP3インフラマソームの活性化について更に検討するために、NLRP3インフラマソーム構成タンパク質であるNLRP3, ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain)ならびにcaspase-1を欠損したマウス（caspase-1$^{-/-}$, ASC$^{-/-}$ あるいはNLRP3$^{-/-}$）から骨髄由来マクロファージ（BMM）を誘導し，AaのIL-1β産生誘導活性を調べた．

B6 由来 BMM を Aa の生菌ならびに熱処理菌で刺激したところ，共に菌体量依存的な IL-1β の産生を誘導しており，かつ熱処理菌の IL-1β産生誘導活は生菌に比較して約 10 倍高かった。また，caspase-1$^{-/-}$， ASC$^{-/-}$ あるいは NLRP3$^{-/-}$由来 BMM では生菌，死菌ともに IL-1β の産生がほぼ消失していた．以上のことから，Aa は BMMs に対しても NLRP3 インフラマソームを活性化して IL-1β を産生していることが明らかにされた．次に，熱処理によって IL-1β産生誘導活性が上昇するメカニズムについて検証した．その結果、ゲノム DNA が上清中に遊離し，そのゲノム DNA が IL-1β産生誘導活性を有し，かつその活性が NLRP3 インフラマソーム依存性であることが証明された．

これまで，AaがIL-1β産生誘導活性を有するといういくつかの報告はあるが，Aaのゲノム DNAがIL-1β産生誘導活性の活性物質であるという報告はなく，また，NLRP3, ASC ならびに

caspase-1のノックアウトマウスを用いて明確にNLRP3インフラマソーム依存性を示した報告もない.

微生物由来のDNAはAbsent in melanoma 2 (AIM2) インフラマソームを活性化し，IL-1βの産生を誘導するという多くの報告はあるが，細菌由来のDNAがNLRP3インフラマソームで認識されるという報告はなく，本研究が初めてである.

以上のことから，本研究は Aa の歯周炎における病因論の一つを明らかにしただけでなく，細菌のゲノムDNAがNLRP3インフラマソームを活性化してIL-1βを産生するという新規のインフラマソーム活性化機構解明の手がかりを提供している.また，本研究は新規な歯周炎の予防･治療方法を模索する一助となり，今後の歯周病研究に新しい知見を提供することができるものと確信している.