



Title	Porphyromonas gingivalisによる血管内皮細胞間接着の低下を介した腫瘍転移誘導 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	赤堀, 永倫香
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16458号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95075
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Erika_Akahori_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 赤堀 永倫香

学 位 論 文 題 名

Porphyromonas gingivalis による血管内皮細胞間接着の低下を介した腫瘍転移誘導

キーワード（5つ） 血管内皮細胞, *P. gingivalis*, gingipain, 細胞間接着, 腫瘍転移

がんは、我が国において 1981 年以降、日本人の死因第一位を占める疾患である。がんによる死亡の大部分は転移性病変が占めており、男女別死亡率でそれぞれトップを占める肺がんおよび大腸がんにおいては、特に血行性転移が多く認められる。がん患者の生存率向上のためには、血行性転移を促進する危険因子の同定とその標的化が重要な課題である。

歯周病は世界的に罹患率の高い感染症であり、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) はその代表的な原因菌である。本菌は LPS や線毛, gingipain など複数の病原因子を有しており、特に、強力なシステインプロテアーゼである gingipain は、多様な生体タンパク質を標的とすることから重要視されている。*P. gingivalis* を含む口腔内細菌は、歯周病により生じた歯肉潰瘍面から血管内に侵入し、全身へ広がる可能性が指摘されている。実際、*P. gingivalis* は口腔内のみならず脳や心臓などの臓器で検出されており、アルツハイマー型認知症や動脈硬化などの増悪因子であることが報告されている。

近年、口腔常在菌ががんの発生および進展に関与することが報告されている。*P. gingivalis* は口腔がんのほか大腸がん、膵がんなどの腫瘍組織で検出され、Overall Survival や予後不良との相関が報告されている。そのメカニズムとしては、腫瘍細胞の増

殖・遊走能の亢進やアポトーシス抑制などによる腫瘍増大や転移促進が挙げられる．このように，口腔内細菌の腫瘍細胞への直接的な作用としての転移促進機構については数多く報告されている．一方で，腫瘍の転移に重要な役割を果たす血管への口腔内細菌の影響については，近年までほとんど報告がなかった．我々は以前，う蝕原因菌 *Streptococcus mutans* が遠隔臓器において血管炎症を誘導し，血管バリア機能を低下させることでがんの転移を促進することを報告している．

血行性転移の過程において，腫瘍細胞は血管内皮細胞間を遊走・浸潤する．血管内皮細胞は血管バリア機能を制御しており，炎症性に変化すると VE-cadherin 内在化による血管透過性亢進を介して，腫瘍転移を促進することが知られている．一方で gingipain は，その強力なタンパク分解作用によって細胞間接着分子を直接的に分解し，血管バリア機能を低下させることが報告されている．しかし，gingipain による血管バリア機能の変化が腫瘍転移に及ぼす影響については，これまで明らかにされていない．そこで本研究では，*P. gingivalis* が血管内皮細胞に及ぼす作用が，腫瘍転移にどのように影響を及ぼすのかを明らかにすることを目的とした．

まず in vitro で血管内皮細胞 (MS-1) を *P. gingivalis* 刺激し炎症性サイトカイン発現変化を評価したところ，IL-6，IL-8，TNF- α mRNA 発現が亢進した．よって *P. gingivalis* は血管内皮細胞に炎症性変化をもたらすことが示唆された．

血管透過性を制御する重要な分子である，血管内皮細胞間接着分子 VE-cadherin は gingipain の作用により分解されることが報告されている．本研究において，MS-1 を *P. gingivalis* で刺激すると免疫細胞染色で VE-cadherin タンパクシグナルが減少したが，*P. gingivalis* gingipain 欠損株による刺激では変化を認めなかった．一方で，*P. gingivalis* は VE-cadherin mRNA 発現にはほとんど影響しなかった．このことから，gingipain は血管内皮細胞の VE-cadherin タンパクを分解することが示唆された．また，血管のバリア機能評価のために MS-1 モノレイヤーにおける電気抵抗値を測定したところ，*P. gingivalis* 刺

激により電気抵抗値は低下した。さらに、*P. gingivalis* 刺激 MS-1 に対して腫瘍細胞を播種すると、腫瘍細胞の内皮間遊走数が増加した。これらのことより、*P. gingivalis* の gingipain が、血管内皮細胞間接着分子 VE-cadherin の分解による細胞間接着の低下をもたらし、その結果として腫瘍細胞の血管内皮間浸潤を増加させることが示唆された。

転移の成立のためには、腫瘍細胞の血管内侵入、および遠隔臓器での血管外遊走における腫瘍細胞の血管内皮細胞への接着が必要である。そこで腫瘍細胞と血管内皮細胞の接着に重要な ICAM-1 mRNA 発現について評価したところ、MS-1 における ICAM-1 mRNA 発現は *P. gingivalis* によって亢進した。また、*P. gingivalis* 刺激 MS-1 に対して腫瘍細胞を播種すると、腫瘍細胞の MS-1 への接着が増加した。このことは、*P. gingivalis* によって誘導された血管炎症が、ICAM-1 発現増強を介して腫瘍細胞の血管内皮細胞への接着亢進を誘導し、転移の促進に寄与する可能性を示している。

続いて、in vivo で担がんマウスに *P. gingivalis* を静注し、腫瘍組織の炎症性変化および転移について解析した。*P. gingivalis* 静注群では、Control 群と比較して原発腫瘍および肺における CD45 陽性炎症性細胞浸潤が増加しており、*P. gingivalis* による炎症性変化の誘導が示唆された。また肺転移について ex vivo イメージングシステムにより解析したところ、Control 群と比較し *P. gingivalis* 群における有意な肺転移増加がみられた。さらに *P. gingivalis* が血管内皮細胞間接着分子の発現レベルに与える影響を検討するため、CD31 の免疫組織学的染色を行った。その結果、腫瘍組織および肺における CD31 陽性領域は *P. gingivalis* 群で有意に減少していた。

本研究結果から *P. gingivalis* による血管内皮細胞間接着の低下が腫瘍転移促進の機序のひとつであることが示唆された。これは、*P. gingivalis* による新しい転移促進メカニズムを示しているとともに、がん患者口腔管理における歯周病管理の重要性を特に強調するものである。