

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	宮澤 春菜
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第297号
学位授与の日付	平成26年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Increased serum PCSK9 concentrations are associated with periodontal infection but do not correlate with LDL cholesterol concentration (血清 PCSK9 レベルの上昇は歯周炎罹患と関連するが、LDL コレステロールレベルとは関連しない)
論文審査委員	主査 教授 山崎 和久 副査 教授 吉江 弘正 副査 教授 織田 公光

博士論文の要旨

【背景および目的】

歯周炎が全身の炎症状態のみならず脂質代謝にも影響を及ぼし動脈硬化症の進行に関与することが明らかになっている (Yamazaki *et al.*, Clin Exp Immunol 2007, Maekawa *et al.*, PLoS ONE 2011) が、その詳細なメカニズムは不明である。proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9) は LDL 受容体の分解を誘導し、血中一細胞内コレステロールレベルの調節に関与する分子である。近年 LPS を投与したマウス肝臓において PCSK9 発現が上昇していることが報告され、歯周炎が PCSK9 を介して脂質代謝異常に関与している可能性が考えられる。本研究の目的は、日本人歯周炎患者における血清 PCSK9 レベル及び脂質プロファイルを明らかにすることである。

【材料および方法】

新潟大学医歯学総合病院歯周病診療室を受診した中等度から重度の歯周炎患者 40 名に対して、歯周治療前に血清を採取した。血清中 PCSK9, IL-6, TNF- α , 抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価は ELISA 法にて、脂質プロファイルは高感度ゲルろ過 HPLC 法にて、高感度 CRP は免疫比濁法にて測定した。対照群として歯周炎に罹患していない健康者 30 名について同様の測定を行った。

【結果・考察】

対照群と比較して、歯周炎群において抗 *P. gingivalis* IgG 抗体価および高感度 CRP レベルが有意に上昇しており、*P.gingivalis* 感染による全身的な炎症応答の惹起が示唆された。歯周炎群において血清 PCSK9 レベルは有意に上昇し、HDL コレステロールレベルは有意に低下したが、LDL コレステロールレベルは 2 群間で差は認められず、また血清 PCSK9 レベルと LDL コレステロールの間に相関は認められなかった。血清 PCSK9 レベルが高い群ほど脂質マーカーは高い傾向が、高感度 CRP レベルが高い群ほど血清 PCSK9 レベル及び LDL コレステロールレベルは高く、HDL コレステロールレベルは低い傾向が認められた。これらについては、炎症に対する脂質代謝の変動には複雑な制御機構が存在するのに加え、本研究の歯周炎群における血清 PCSK9 の上昇レベルでは、LDL コレステロールレベルの変動において LDL 受容体制御に与える影響がそれほど顕著ではなかったことがとされる。また血清 PCSK9 レベルと平均ポケット深さに有意に関連が認められたことから、血清 PCSK9 レベルは歯周炎の重症度を反映することが示唆

された。

【結論】

歯周炎罹患により血清 PCSK9 レベルが上昇した。歯周炎群において、血清 PCSK9 レベルと LDL コレステロールレベルの間に相関は認められなかったが、歯周病原細菌感染が脂質代謝に影響を与える可能性を示唆する。

審査結果の要旨

歯周疾患は代謝性疾患や自己免疫疾患など様々な疾患のリスクを高めることが報告されているが、因果関係や生物学的メカニズムには不明の点が多く残されている。申請者の所属する研究グループではこれまで歯周炎患者を対照とした臨床研究や歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 口腔感染マウスモデルを用いた実験的歯周炎の解析から歯周炎あるいは歯周病原細菌感染が脂質代謝に影響を及ぼすことを報告してきた。これらの研究を基盤として、申請者は LDL 受容体の分解を誘導し、血中一細胞内コレステロールレベルの調節に関与する分子である proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9) の発現が感染・炎症により影響を受けることで脂質代謝のバランスが破綻し、代謝性疾患リスクが高まるとの仮説を立てた。これを実証するため、未治療の中等度から重度歯周炎を有する患者および年齢・性を可能な限りマッチさせた対照群をリクルートし、患者群では歯周治療の前に血清を採取した。血清中 PCSK9, IL-6, TNF- α , 抗 *P. gingivalis* IgG, 高感度 CRP 抗体価の測定、脂質プロファイルの解析を行った。結果は歯周炎患者において仮説の通り PCSK9 レベルが年齢などで補正をしても有意に高いという結果を示した一方、血中コレステロールレベルとの相関については明確な関連を示さなかったが、生物学的メカニズムの解明につながる研究の先駆けとなった。歯周疾患における脂質代謝関連分子の変動を示した初めての報告であり、その学術的意義はきわめて大きいと判断する。

学位論文に関して主査、副査による下記内容に関する質疑応答を行った。

- ①PCSK9 と LDL 受容体の結合様式について
- ②PCSK9 分子のプロセッシングについて
- ③PCSK9 の機能およびノックアウトマウスのフェノタイプについて
- ④マウスモデルにおける肝 PCSK9 発現について
- ⑤肝以外の LDL 受容体発現と実験結果の関連について
- ⑥臨床研究における症例数の妥当性について
- ⑦PCSK9 レベルと LDL コレステロールの関連に関する考察
- ⑧歯周炎群と対象群の血清炎症マーカーについて
- ⑨メタボリックシンドロームを有する歯周炎患者での PCSK9 動態について
- ⑩PCSK9 遺伝子多型と家族性高コレステロール血症について
- ⑪統計解析について

本研究は、歯周炎の動脈硬化性疾患のリスク因子として作用するメカニズムの解明に寄与するものであり、学位論文として十分な価値を認める。論文内容に関する試問に対しても十分な回答を得ることができた。よって、博士（歯学）の学位を授与するにふさわしいと判断した。