

医学奨励賞 2020 – 女性研究者支援 –
研究成果報告書（追加助成） <概要>

所 属	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学
氏 名	渡辺由佳
研究テーマ	歯周病原細菌感染がオートファジー制御異常を引き起こすメカニズムと、心筋梗塞の病態に与える影響の解明

概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。研究目的、研究手法、研究成果などを 1 ページにまとめてください。（図表、写真などの貼付を含む）

【背景・目的】

歯周病は口腔内細菌によって引き起こされる世界最多の細菌感染症である。これまでに慢性歯周炎の存在が様々な全身疾患に関与していることが示唆されており、心血管疾患の発症や病状進展とも密接に関連していることが多くの研究グループから報告されてきた。しかし、その機序については未だ不明な点が多い。歯周病の起病菌のひとつである *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) は病原性の高い細菌で、gingipain というシステインプロテアーゼを放出することで病原性を発揮している。また、*P.g.* は細胞内の病原体分解システムであるゼノファジーを回避して細胞内に寄生できることが知られている。さらに近年、細胞の新陳代謝を担う細胞内分解機構であるオートファジーの制御不全が、様々なヒトの疾患の原因となっていることが明らかとなってきた。かかる背景を踏まえると、歯周病原細菌の感染がオートファジー制御系に影響を及ぼし、その結果、他の全身疾患へ影響を与えている可能性があると考えられる。

我々は先行研究で行った in vitro 実験にて、オートファゴソームとリソソームが融合しオートファジーが引き起こされる際に必須である SNARE タンパクのひとつである VAMP8 を、*P.g.* が切断・不活性化することでオートファジー制御異常を引き起こしていることを解明した。これらの背景や先行研究の結果をもとに、本研究ではマウスを用いた実験を行い、歯周病原細菌感染がオートファジー抑制を介して心筋梗塞の病態へ与える影響を検討することを目的とする検討を行った。

【実験方法・結果】

① 歯周病原細菌感染がオートファジー抑制を介して心筋梗塞の病態へ与える影響の検討

野生型マウスにカルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁した*P.g.* 野生株、*P.g.* gingipain 欠損株、あるいは対照群としてCMCのみを経口投与したのち、心筋梗塞モデル(MI)を作成した。MI作成から28日後に*P.g.* 感染により心筋梗塞の病態が悪化するか検討した。その結果、*P.g.* 野生株投与群における死亡率が有意に高く、その死因は心破裂であることが明らかとなった。さらにゲノム編集技術により作成したVAMP8 遺伝子改変マウスの*P.g.* 野生株感染MIマウスでは心破裂による死亡率が低下する傾向にあることを見いだした。

② 生体内におけるオートファジー活性の検討

生体内でのオートファジー活性を調べるために、オートファジー活性測定プローブタンパク質を発現するマウスを作成し、心筋を蛍光顕微鏡下で観察した。その結果、飢餓状態のマウスと比較し、*P.g.* を経口投与した飢餓状態のマウスの心筋ではオートファジー活性が低くなることが判明した。

【結論】

歯周病原細菌 *P.g.* から放出される gingipain が VAMP8 を切断・不活性化することでオートファゴソームとリソソームの融合を阻害し、オートファジー制御不全を惹起して心筋梗塞の病態を悪化させる。

医学奨励賞 2020 – 女性研究者支援 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学
氏 名	渡辺由佳

1. 論文発表実績

- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① <論文 PDF 添付あり>

1	Ito Y, Maejima Y, Nakagama S, Shiheido-Watanabe Y, Tamura N, Sasano T. Rivaroxaban, a Direct Oral Factor Xa Inhibitor, Attenuates Atherosclerosis by Alleviating Factor Xa-PAR2-Mediated Autophagy Suppression. JACC Basic Transl Sci. 6(12):964-980. 2021. 査読有り.
2	Fukushima T, Yonetsu T, Aoyama N, Tashiro A, Niida T, Shiheido-Watanabe Y, Maejima Y, Isobe M, Iwata T, Sasano T. Effect of Periodontal Disease on Long-Term Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for De Novo Coronary Lesions in Non-Smokers. Circ J. 2021 Nov 18. doi:10.1253/circj.CJ-21-0720. 査読有り.
3	Tamura N, Maejima Y, Shiheido-Watanabe Y, Nakagama S, Isobe M, Sasano T. Plasma apolipoprotein C-2 elevation is associated with Takayasu arteritis. Sci Rep. 11(1):18958. 2021. [Epub ahead of print]. 査読有り.
4	Shiheido-Watanabe Y, Maejima Y, Kasama T, Tamura N, Nakagama S, Ito Y, Hirao K, Isobe M, Sasano T. Linagliptin, A Xanthine-Based Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Ameliorates Experimental Autoimmune Myocarditis. JACC Basic Transl Sci. 6(6):527-542. 2021. 査読有り.

② <論文 PDF 添付なし>

1	
2	
3	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022 年 3 月	第 86 回日本循環器学会学術集会. Yuka Shiheido-Watanabe, Yasuhiro Maejima, Natsuko Tamura, Shun Nakagama, Tetsuo Sasano. 「SNARE Proteins are Critical Factors for Periodontal Pathogen-mediated Aggravation of Myocardial Infarction」. 英語口演. 査読有り.
2	2022 年 3 月	第 86 回日本循環器学会学術集会. Akira Tashiro, Taishi Yonetsu, Norio Aoyama, Yuka Shiheido-Watanabe, Takayuki Niida, Mitsuaki Isobe, Takanori Iwata, Tetsuo Sasano. 「Association of Periodontitis with Clinical Outcomes after Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation」. 英語ポスター. 査読有り.
3	2021 年 12 月	第 262 回 日本循環器学会関東甲信越地方会. 渡辺（始平堂）由佳、前嶋康浩、田村夏子、中釜瞬、米津太志、笹野哲郎. 「歯周病菌の感染が心筋梗塞マウスモデルの病態に及ぼす影響とその分子機序の解明」. 日本語口演. 査読有り. Women's Research Award 受賞.
4		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		