

2018年 1月 23日

学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院歯学研究科長 殿

主査 齊藤 正人

副査 古市 保志

副査 松岡 紘史



今般 森川 哲郎 にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い下記の結果を得たので報告する。

記

- 1 学位論文題目：歯周病原菌 *P. gingivalis* 由来 Lipopolysaccharide がマウス海馬に与える影響
- 2 論文要旨 別添
- 3 学位論文審査の要旨 別添（様式第12号）
- 4 最終試験の要旨 別添（様式第13号）

以上の結果 森川哲郎 は博士（歯学）の学位を授与する資格の^{ある}ないものと判定する。

学位論文審査の要旨

主査	齊藤 正人
副査	古市 保志
副査	松岡 紘史



氏 名：森川 哲郎

学位論文題目：歯周病原菌 *P. gingivalis* 由来 Lipopolysaccharide がマウス海馬に与える影響

以下本文（15行目から1000字以内）

Alzheimer's disease (AD) は末梢の慢性炎症が病態進展に関与していることが示唆されており、高齢者に罹患率の高い歯周炎は重大なリスク因子となるが、詳細なメカニズムについては不明な点が多い。AD に関与する遺伝子としてはアミロイド前駆体タンパク質や membrane metallo-endopeptidase (MME) が知られている。本論文では、歯周病原菌である、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) の AD 関連遺伝子への影響について明らかににすることが目的とされた。

方法として、*P. gingivalis* の通常マウス (C57BL/6J)、および老化モデルマウス (SAMP8) に *P. gingivalis* を腹腔内投与し、脳内移行の有無について検討している。C57BL/6J と SAMP8 に *P. gingivalis* 由来 Lipopolysaccharide (LPS) を長期間投与し、海馬の遺伝子発現や、その際の血中の interleukin (IL) -10 濃度について解析された。培養マウス海馬神経細胞に IL-10 を添加し、MME の発現変化も確認された。

実験結果では、C57BL/6J と SAMP8 の脳内から *P. gingivalis* は検出されなかった。MME の mRNA 発現変化は、SAMP8 において非投与群と比較して LPS 投与群では優位に低下した。一方、C57BL/6J では非投与群と LPS 投与群との間で有意差は認められなかった。C57BL/6J と SAMP8 の脳組織では、急性炎症所見やアミロイド沈着などはみられず、SAMP8 の MME 蛍光免疫組織化学染色では、非投与群に比べ LPS 投与群では蛍光強度が有意に低下した。血清中の IL-10 濃度は、LPS を投与した C57BL/6J に比べ SAMP8 で有意に低値であった。培養マウス海馬神経細胞における MME mRNA 発現は、IL-10 添加群では非添加群と比較して有意に発現増強を認めた。以上より、*P. gingivalis* 由来 LPS の刺激により血清中の IL-10 濃度が定値となり、MME の発現低下に関与していることが明らかとなった。

査読者からは緒言および考察の構成や、実験結果の解釈についての指摘があったが適切に訂正されている。本論文は、歯周病原菌の *P. gingivalis* の内毒素が、amyloid β peptide 分解酵素である MME を減少させ、アミロイド蓄積による AD の病態進行に影響している可能性を示した研究であり、学位論文に十分値すると考えられる。

様式第13号（第5条・第13条関係）

最終試験（学力の確認）の要旨

主査	齊藤 正人
副査	古市 保志
副査	松岡 紘史



氏 名：森川 哲郎

以下本文（10行目から200字以内）

最終試験において主査および副査から実験内容の質問，特に腹腔内投与した LPS がどのように脳内酵素に関わっているのか問うたが，適切に回答した。また通常マウスと老化マウスの脳組織の違いや，炎症に対する反応性の違いについてもよく理解しており，論理的な解釈がなされた。指摘された論文の訂正も期日内に的確に対応しており，学位取得に適すと考える。