

歯周病が毛細血管から物質を漏れやすくさせる仕組みを発見 ～歯周病菌が放出する外膜小胞は血管透過性を高める～

<ポイント>

- 歯周病は糖尿病や認知症など多種の全身疾患に関係します。今回、各臓器に共通の構造である毛細血管への歯周病の影響が明らかとなりました。
- 歯周病菌が放出する外膜小胞により、血管内皮細胞の細胞外形や接着分子の量が変化し、血管透過性が高まることを発見しました。
- 外膜小胞が“毛細血管から物質を漏れやすくさせる”ことが、歯周病を背景とした全身疾患発症・進行に関与する可能性があります。

<報道概要>

徳島大学大学院医歯薬学研究部口腔保健支援学分野の吉田賀弥准教授・尾崎和美教授、口腔微生物学分野の廣島佑香講師らの研究グループは、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg)^{※1)} が放出する外膜小胞 (OMVs)^{※2)} が、血管内皮細胞^{※3)} に作用して血管透過性^{※4)} を高めることを発見しました。

歯周病は多種の臓器に影響して、様々な全身疾患の発症・進行を悪化させます。今回私たちは、各臓器に共通である毛細血管への歯周病の影響を知るために、血管透過性に対する Pg OMVs の作用を調べました。Pg OMVs は血管内皮細胞においてストレスファイバー^{※5)} 形成を誘導し、細胞の外形を変化させました。また、Pg OMVs はリソソーム^{※6)} 経路を活性化させ、血管内皮細胞間の接着分子である Vascular endothelial-cadherin (VEc)^{※7)} を過剰に分解し、その量を減少させました。これらの結果、血管内皮細胞の細胞間隙が開き、血管透過性が高まりました。

Pg OMVs が血管透過性を高めることが、歯周病を背景とした全身疾患発症・進行に関与する可能性が示されました。実際に歯周病患者の全身疾患発症や進行にどの程度関与するのか、今後の更なる検証が必要です。また、血液など体液中の Pg OMVs を測定することで、糖尿病や認知症などの発症・進行リスクを予想できる可能性があり、検出技術の開発が期待されます。

本研究に関する論文は、令和 6 (2024) 年 12 月 17 日に、欧州生化学会連合 (Federation of the European Biochemical Societies, FEBS) の学術雑誌 *The FEBS Journal* の HP で先行公開されました。

<研究の背景と経緯>

歯周病は糖尿病や認知症など多種の全身疾患の発症・進行を悪化させます。口腔内で生じた歯周病由来の因子が血液循環を介して遠隔臓器に至り、全身疾患に影響していると推測されます。そのため、各臓器に共通の構造である毛細血管における歯周病の影響を知ることは、全身疾患が発症する仕組みを考える上で重要です。

そこで私たちは、「口腔と全身を繋ぎ、全身疾患を誘発する歯周病由来の因子」として、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* が分泌する外膜小胞 (Pg OMVs) に着目し、Pg OMVs が血管内皮細胞や血管透過性に及ぼす影響について検討しました。

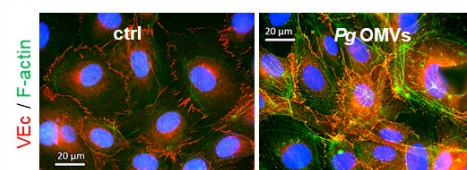
<研究の内容と成果>

毛細血管の壁はシート状の血管内皮細胞で作られています。この細胞間の空隙（細胞間隙）を通して、血液と血管の周辺組織は物質や水分を交換しており、これを血管透過性と呼びます。隣接する血管内皮細胞の細胞間隙が大きく開いて血管透過性が高くなるのが、慢性炎症や敗血症、癌など様々な疾患に繋がると考えられています。

血管透過性が高くなる仕組みとして、① ストレスファイバーの形成により血管内皮細胞の外形が歪んで細胞間隙が開くこと、② 血管内皮細胞間の接着分子である Vascular endothelial-cadherin (VEc) が減少し細胞間隙が開くこと、が知られています。

Pg OMVs を培養した血管内皮細胞に加えると、細胞のストレスファイバーが形成され、細胞の外形が著しく変化しました（図 1）。また、Pg OMVs を加えた血管内皮細胞では VEc 蛋白質の量が減少していました。このような現象を伴い、実際に血管内皮細胞の細胞間隙が開き、マウスや培養細胞系で血管透過性が高くなりました。

図 1: Pg OMVs はストレスファイバー形成を誘導する

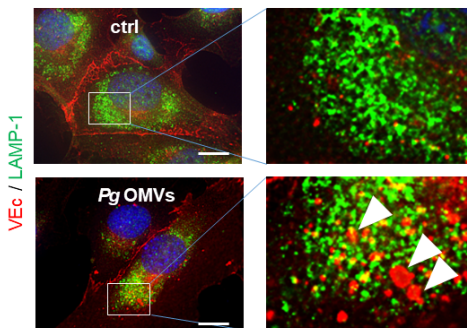


緑色が放射状に伸びるストレスファイバー

なぜ VEc 蛋白質が減少するのか？さらに詳しく調べてみると、Pg OMVs を加えた細胞内で“蛋白質を分解・排除するリソソーム経路”が活性化して、VEc 蛋白質が過剰に分解された結果、その量が減少することが分りました（図 2）。

さらに、Pg OMVs が引き起こすこれらの現象に、Rho キナーゼ^{※8} という重要な酵素が関与することを示しました（図 3）。

図 2: Pg OMVs はリソソーム経路を促進する



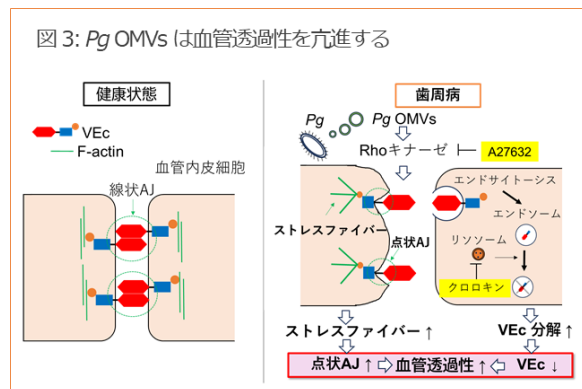
リソソームで分解されつつある VEc
(赤い粒状に見える。白い矢頭で示す)

<今後の展開>

Pg OMVs が血管内皮細胞における細胞外形や VEc 蛋白質分解を変化させて、血管透過性を高めることが明らかになりました。今回示された Pg OMVs の特性が、実際に歯周病患者の全身疾患発症や進行にどの程度関与するのか、今後の更なる検証が必要です。

また、血液循環中の Pg OMVs を測定することで、糖尿病や認知症などの発症・進行リスクを予想できる可能性があります。しかし、体内にある微小で微量な Pg OMVs を正確に測定する技術は現在まだありません。自身の健康を把握し健康長寿を実現するために、このような技術の開発が期待されます。

今回の論文は、徳島大学が文部科学省「オープンアクセス加速化事業（令和 5 年度補正予算：人工知能等社会実装研究拠点事業補助金）」に採択され、オープンアクセスとして公開されました。これにより世界中の研究者がこの論文を無料で読むことができます。今回の結果を学术界で広く議論して研究を進展させ、社会に還元していきたいと思っています。



【用語解説】

- ※1) 歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) : 歯周病菌の一種。蛋白質分解酵素（ジンジパイン）などを産生して歯周組織を破壊するので、歯周病進行において特に病原性の高い細菌とされる。
- ※2) 外膜小胞 (OMVs) : 細菌の外膜からできている小胞。直径約 100 nm と微小で、菌由来の病原因子を多く含み、強い毒性を持つ。
- ※3) 血管内皮細胞 : 血管の内腔を覆うシート状の細胞。毛細血管壁は一層の血管内皮細胞でできている。
- ※4) 血管透過性 : 血液と“毛細血管周辺の組織”の間での物質移動のこと。健康な状態では、隣接する血管内皮細胞間の隙間（細胞間隙）は狭く、血管透過性は低く保たれている。慢性炎症や癌では、細胞間隙が開き、血液から血球や血漿成分が周辺組織に過剰に漏出する。この現象を、「血管透過性が高くなる」という。
- ※5) ストレスファイバー : 細胞の外形を作るアクチンフィラメントが重合し、束状になったもの。細胞に張力を与えるので、血管内皮細胞の外形を変化させ、細胞間隙が開く原因となる。
- ※6) リソソーム : 細胞内にある小器官。膜に包まれて分解酵素を含み、細胞内で不要になった物質を分解して除去する。

- ※7) Vascular endothelial-cadherin (VEc) : 血管内皮細胞の細胞膜上に発現する蛋白質。接着分子として隣接した血管内皮細胞同士を繋ぐことで、細胞間隙を保つ。細胞膜上の VEc は、細胞内へ取り込まれ、一部はリサイクルされつつ、リソソーム経路で分解・除去される。
- ※8) Rho キナーゼ : 細胞内に存在し、蛋白質をリン酸化する酵素。細胞の増殖や収縮、神経の発生など、多様な生命活動に関与している。

【論文情報】

掲載誌 : The FEBS Journal

論文名 : Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles increase vascular permeability by inducing stress fiber formation and degrading vascular endothelial-cadherin in endothelial cells.

著者名 : Mana Mekata, Kaya Yoshida, Ayu Takai, Yuka Hiroshima, Ayu Ikuta, Mariko Seyama, Kayo Yoshida, Kazumi Ozaki

DOI 番号 : <https://doi.org/10.1111/febs.17349>

お問い合わせ先

<研究に関すること>

徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔保健支援学分野

担当者 准教授 吉田 賀弥

電話番号 088-633-7898

メールアドレス kaya@tokushima-u.ac.jp

<報道に関すること>

徳島大学蔵本事務部歯学部事務課総務係

電話番号 088-633-7940

メールアドレス isysoumu2k@tokushima-u.ac.jp