

学位研究紹介

Porphyromonas gingivalis 抗原および IL-6 刺激は血管内皮細胞において転写因子 Egr-1 を介して MCP-1 の産生を増強する

Porphyromonas gingivalis Antigens and Interleukin-6 Stimulate the Production of Monocyte Chemoattractant Protein-1 via the Upregulation of Early Growth Response-1 Transcription in Human Coronary Artery Endothelial Cells

新潟大学超域学術院

新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

前川知樹

Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

Division of Periodontology, Department of Oral Biological Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University

Tomoki Maekawa

【目 的】

歯周炎は局所の歯周組織破壊を引き起こすとともに全身に影響を及ぼすことが知られている。我々はこれまでに歯周病原細菌感染が全身レベルで炎症性サイトカイン Interleukin (IL)-6 や炎症マーカー C-reactive protein を上昇させ、心血管系疾患のリスクを高めることを報告した。また、動物実験において口腔内あるいは直接血管内へ歯周病原細菌、特に *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) の感染が動脈硬化性プラーク形成に関与するという報告がされている。今回我々は、動脈硬化症の発症、進展に重要な役割を果たしていることが知られている転写因子 Early growth response-1 (Egr-1) に着目し、炎症性サイトカインおよび歯周病原細菌成分がヒト冠状動脈血管内皮細胞に及ぼす影響について検討し、歯周炎の動脈硬化症への関与を明らかにすることとした。

【方 法】

ヒト冠状動脈血管内皮細胞(HCAECs)を、増殖因子

EGM-2MV を添加した EBM-2 培地にて継代培養し実験に供した。① HCAECs を 5×10^5 の濃度で 12 穴プレートに播種し、超音波破碎した *P. gingivalis* 381 株および SU63 株 (1-10 μ g/ml), IL-6 (1-10ng/ml) および soluble IL-6 receptor (sIL-6R ; 10-100ng/ml) にて刺激した。Egr-1 および Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の遺伝子発現を Real-time PCR 法にて、また Egr-1 のタンパク産生を Western blot 法にて解析した (1 時間刺激後) ② 培養上清中の MCP-1 タンパク産生を ELISA 法により測定した (16 時間刺激後) ③ MCP-1 産生に及ぼす Egr-1 の影響を検討するため、Egr-1 特異的 siRNA (10nM) を transfect し、これを knock down した後、HCAECs を同様に刺激し MCP-1 産生を測定した。

【結果・考察】

P. gingivalis 抗原、IL-6/sIL-6R の刺激濃度依存的に Egr-1, MCP-1 遺伝子発現上昇およびタンパク産生の上昇が認められた。Egr-1 発現はその特異的 siRNA により約 80% knock down されたが、その結果、各種刺激による MCP-1 の産生は抑制された。MCP-1 発現は Egr-1 の活性化により制御されていることが知られているが、歯周病原細菌、炎症性サイトカインは血管内皮細胞の Egr-1 の発現を上昇させることで、動脈硬化病変の形成に関わっている MCP-1 の産生に著明な影響を及ぼしていると考えられる。

【結 論】

歯周組織における感染が血管内皮において Egr-1 を介し MCP-1 の産生を上昇させることで動脈硬化を促進させる事が示唆された。

【参考文献】

Maekawa T, Takahashi N, Honda T, Yonezawa D, Miyashita H, Okui T, Tabeta K, Yamazaki K. *Porphyromonas gingivalis* antigens and interleukin-6 stimulate the production of monocyte chemoattractant protein-1 via the upregulation of early growth response-1 transcription in human coronary artery endothelial cells. Journal of Vascular Research. 47 巻 4 号 : pp346-354. 2010.

(図は全て参考文献より改変して引用)

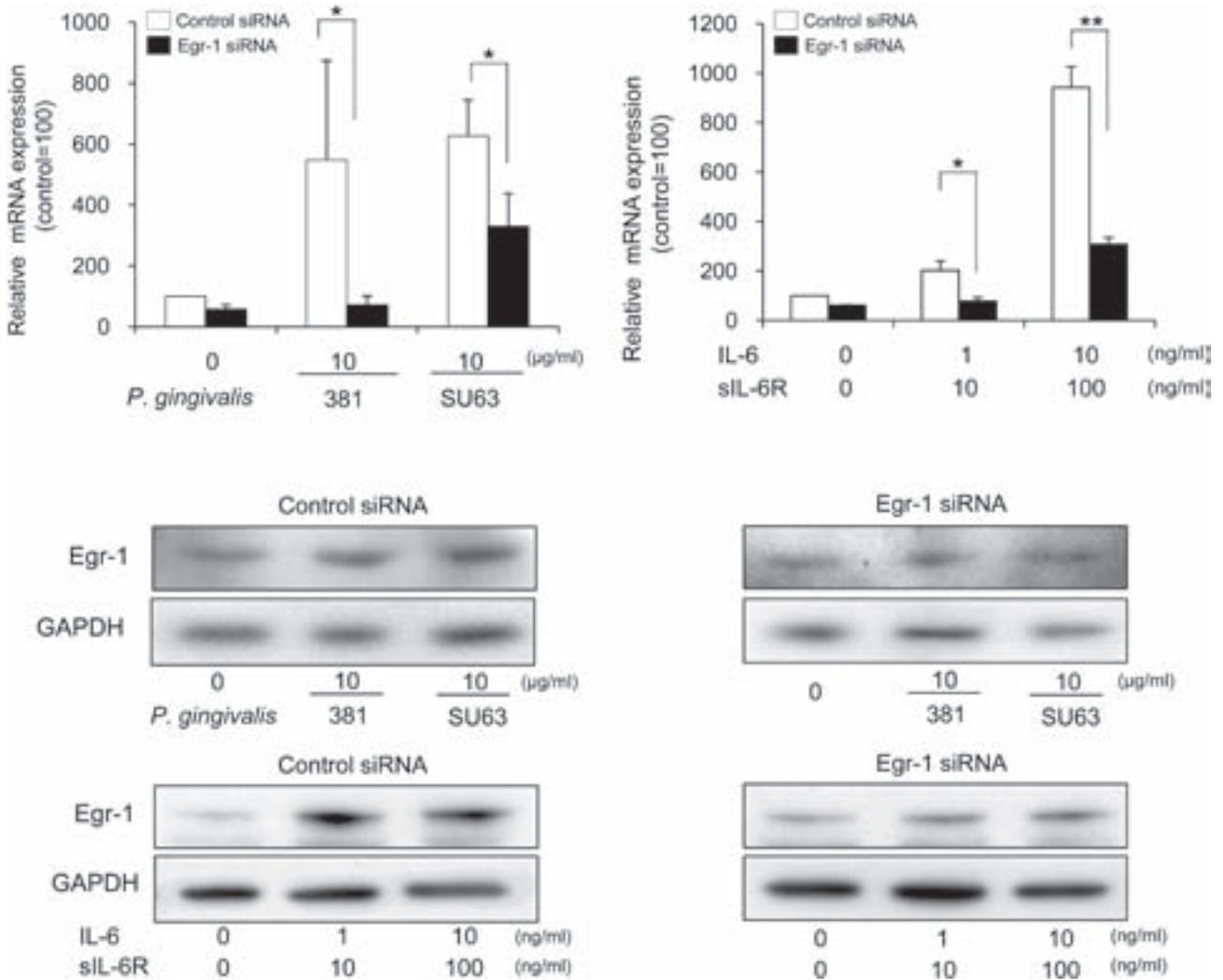


図1 Egr-1 特異的 siRNA による血管内皮細胞における Egr-1 遺伝子発現, タンパク産生への影響

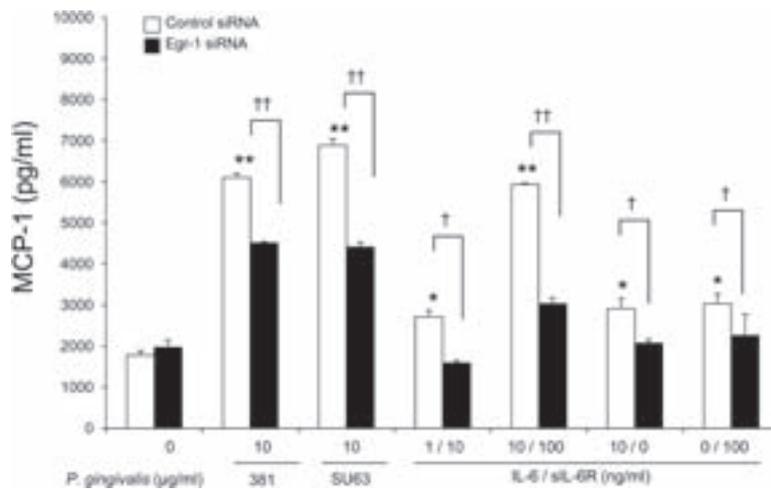


図2 Egr-1 特異的 siRNA による血管内皮細胞における MCP-1 タンパク産生への影響