



本件の報道解禁につきましては、令和 2 年
3 月 6 日(金)19 時以降にお願いいたします。

令和 2 年 3 月 6 日

歯周病原菌が非アルコール性脂肪性肝炎の病態を増悪させるメカニズムを解明

【本研究成果のポイント】

- 口腔から感染した歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) (注 1)が肝臓に到達し、肝星細胞(注2)や肝細胞(注3)からの TGF- β 1 (線維化促進因子)(注4)や Galectin-3 (免疫調整物質)(注5)の産生を介して、非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH) (注6)の病態を進行させることを明らかにしました。
- これまでの研究により示唆されていた *P.g.* 感染による非アルコール性脂肪性肝炎の病態増悪のメカニズムを解明しました。

【概要】

近年、食文化の欧米化に伴う肥満率の増加が深刻な社会問題となっています。特に、肥満に伴う肝臓の病気の 1 つである非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)は、その 10-20%が肝硬変や肝臓に移行するため、病態の解明が重要です。これまでの研究により、歯周炎(注7)が NASH の病態を増悪させることが示唆されていましたが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。

広島大学大学院医系科学研究科口腔顎顔面病理病態学研究室 宮内睦美教授、高田隆名誉教授を中心とした研究チームは、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 歯性感染マウスモデルを用い、口腔から感染させた歯周病原細菌が肝臓に感染し、Gingipain(注8)や Lipoprotein/LPS(注9)による TGF- β 1 や Galectin-3 の産生を誘導し、肝臓の線維化を引き起こすことを明らかにしました。今後、歯科的治療介入による効果の検討や歯周病原細菌やその産生物をターゲットにした診断/治療方法の開発が期待されます。

本研究成果は、英国標準時間の2020年3月6日10時(日本時間:2020年3月6日19時)「Scientific Reports」オンライン版に掲載されます。

- 掲載雑誌:Scientific Reports
- URL: www.nature.com/articles/s41598-020-60904-8
- 論文題目:Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation
- 著者:Atsuhiko Nagasaki、Shinnichi Sakamoto、Chanbora Chea、Eri Ishida、Hisako Furusho、Makiko Fujii、Takashi Takata* and Mutsumi Miyauchi*
- *Corresponding author(責任著者)
- doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60904-8>

【背景】

近年、慢性持続性の感染症である歯周炎が NASH の病態進行の危険因子であると報告され注目されていましたが、そのメカニズムについてはよく分かっていませんでした。

【研究成果の内容】

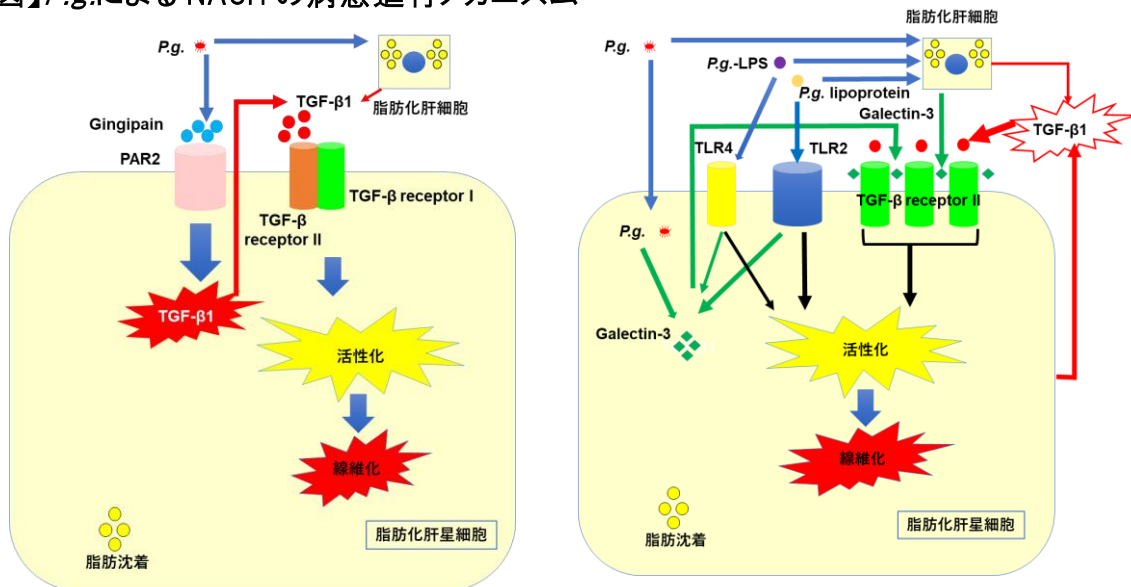
近年、NASHの病態進行、特に線維化の進行機序として、TGF- β 1 や Galectin-3 を介した肝星細胞の活性化が注目されています。我々は、*P.g.* 歯性感染により肝臓に到達した *P.g.* が TGF- β 1 や Galectin-3 の産生を誘導することにより線維化を亢進するのではないかと考え、高脂肪食(High fat diet; HFD)誘導脂肪肝マウスモデルや肝星細胞、肝細胞を用いて、歯周病原細菌 *P.g.* の感染、特に *P.g.* が産生する病原因子である Gingipain や構成成分である Lipoprotein/LPS に着目して NASH の病態を増悪するメカニズム(図)を明らかにしました。

1. HFD 誘導脂肪肝マウスモデルに *P.g.* を歯性感染させると、肝組織の線維化領域や肝線維化と正相関するマクロファージ(注10)の集簇数が有意に増加し、TGF- β 1 により働く経路が活性化していました。

2. Gingipain が、脂肪化に伴って上昇した Protease activated receptor-2 (PAR2)(注11)を介して肝星細胞や肝細胞からの TGF- β 1 の産生を促し、線維化を強力に亢進することを明らかにしました。さらに Lipoprotein/LPS が、Toll-like receptor (TLR)(注12)4 や脂肪化により発現上昇した TLR2 を介して肝星細胞や肝細胞からの Galectin-3 の産生を誘導すること、産生された Galectin-3 が TGF- β 1 の受容体である TGF- β 受容体 II の発現を上昇させることにより、TGF- β 1 の感受性を高める働きがあることを明らかにしました。

これらの結果により、*P.g.* 歯性感染による NASH の病態進行機序として、Gingipain や Lipoprotein/LPS による TGF- β 1 や Galectin-3 の産生を介した肝星細胞の活性化が重要な役割を果たすことが明らかとなりました。

【図】*P.g.* による NASH の病態進行メカニズム



【今後の展開】

今回我々は、*P.g.* 歯性感染による NASH の病態進行のメカニズムを明らかにしました。これらのメカニズムを踏まえた上で、歯科的治療介入の効果や TGF- β 1 や Galectin-3 を標的とする診断、治療薬剤の開発が期待されます。我々は既に、歯科的治療介入の効果を検討しており、近日中にも新たな報告ができると考えています。

【用語解説】

(注1) *Porphyromonas gingivalis*

歯周炎の原因菌として有名な細菌であり、歯周病原性細菌と呼ばれています。この細菌は歯周病局所ばかりでなく動脈硬化症病変などからも見つかっており、動脈硬化や早産、糖尿病、関節リウマチなどの全身疾患にも関与していると考えられています。

(注2) 肝星細胞

肝臓の構成細胞の 1 つで、炎症後の組織修復の際に活性化されることが知られており、肝臓の線維化の中心を担うとされています。

(注3)肝細胞

肝臓の主たる構成細胞で、肝臓の 70-80%を占めます。代謝や消化等の役割を有しています。

(注4)Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)

増殖因子の1つで、多くの臓器に発現しており、他の多数のシグナル経路と同様に組織発生や細胞分化において極めて重要な役割を果たすことが知られています。線維化を亢進する強力な因子としても知られています。

(注5)Galectin-3

β -ガラクトシドに親和性を持つ糖認識ドメインを有するガレクチンファミリーの1つであり、白血球の機能調整機能などを有する免疫調節因子として感染や炎症に関わる他、癌細胞に血管新生を誘導し、腫瘍細胞のアポトーシスを制御することが報告されています。我々の研究室では、*P.g.*感染による早産予測因子としても着目しています。

(注6)非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)

アルコールや肝炎ウイルスの感染といった原因がなく、肝臓に脂肪沈着や炎症、線維化といった変化を生じる病気。

(注7)歯周炎

細菌の感染によって引き起こされる歯周組織の炎症性疾患です。歯肉溝部に多くの細菌が停滞し(歯垢)歯肉の辺縁が炎症を起こし、発赤や腫脹が現れる。進行すると歯根膜や歯槽骨が破壊され、最終的に歯が抜け落ちる。

(注8)Gingipain

*P.g.*が産生するタンパク質分解酵素で、病原因子の 1 つです。菌体表面や菌体外に分泌されてタンパク質を分解し、組織の破壊を引き起こします。

(注9)リポプロテイン(Lipoprotein)/リポポリサッカライド(LPS)

LPS はグラム陰性菌の細胞壁表層にある脂質と多糖の複合体のことで病原因子の 1 つです。LPS は動物に対して毒素活性をもち、内毒素と呼ばれています。Lipoprotein は、細菌の構成成分の 1 つで、LPS と同様な種々の免疫生物学的活性を有しています。

(注10)マクロファージ

免疫を担う細胞の一種で、細菌等の異物が体内に侵入した際に排除する役割を担当しています。炎症時にも増加する他、消炎後の組織修復の際にも出現することがあります。

(注11)Protease-activated receptor(PAR)

特定のプロテアーゼによって特異的に活性化される受容体です。PAR2は生体内に広く分布し、消化器や循環器では平滑筋運動制御、唾液腺等の分泌腺ではイオン輸送など様々な働きを有しています。

(注 12)Toll-like receptor (TLR)

細胞表面にあり、免疫を担う受容体で、種々の病原体を感知して、免疫を機能させる働きがあります。

【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 と基盤研究の助成を受けました。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系科学研究科
歯学分野 口腔顎顔面病理病態学研究室
教授： 宮内 睦美
Tel:082-257-5632
E-mail:mmiya@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚(本票含む)