# 研究最前線

## 歯周炎は非アルコール性脂肪性肝炎の病態を増悪する

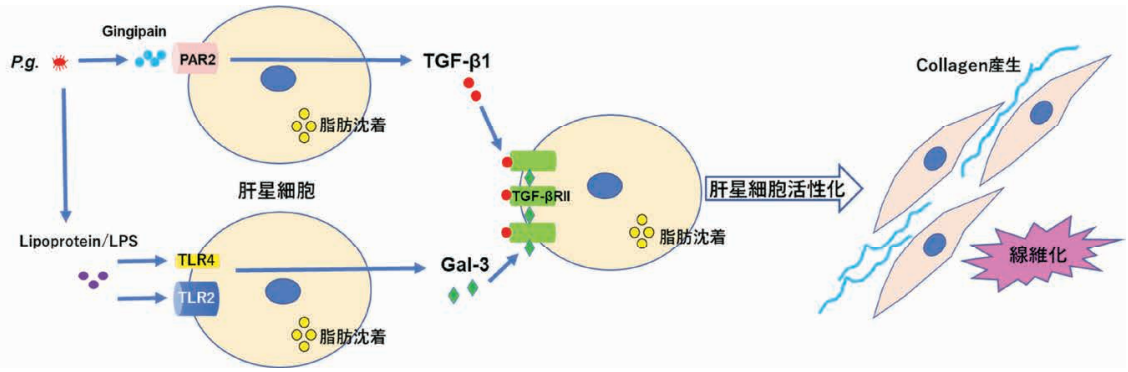
**宮内　睦美**　大学院医系科学研究科　歯学分野　口腔顎顔面病理病態学　教授

歯周炎は、世界的に最も一般的な感染症です。重症化するまでほとんど症状のない“軽微な慢性炎症”で、全身の疾患に悪影響を及ぼすことが知られています。我々は心血管系の疾患、早産や非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と歯周炎の関係を研究しています。本稿では主な歯周病原細菌である*Porphyromonas gingivalis*（*P.g.*）歯性感染とNASHの病態増悪の関係についての最近の研究を紹介します。

これまでに高脂肪食誘導脂肪肝マウスモデルを用いた実験で、*P.g.*を歯性感染させると、口腔から侵入した*P.g.*が肝臓で検出され、肝臓における炎症が増強し、線維化領域が出現すること、NASH患者の肝生検組織で、*P.g.*が検出された症例は線維化がより進行していることを報告しました。そのメカニズムの1つとして、脂肪肝では*P.g.*の病原因子であるLipoprotein/LPSに対する受容体であるTLR2の発現が増加し、*P.g.*のLipoprotein/LPS に対する感受性が高まり、過剰なサイトカインの産生が起こることを報告しています（Furusho et al. J gastroenterol. 2013）。

近年、NASHの病態進行、特に線維化進行機序として、TGF-β1やGalectin-3（Gal-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、歯性感染病巣から肝臓に到達した*P.g.*がTGF-β1やGal-3の産生を誘導し、線維化を亢進する可能性を考え、*P.g.*が産生する酵素であるGingipainやLipoprotein/LPSがNASHの病態を増悪するメカニズムを検討しました。

Gingipainが、脂肪化に伴って発現増加したProtease activated receptor-2（PAR2）を酵素的に活性化し、肝星細胞や肝細胞からのTGF-β1の産生を促し、線維化を亢進すること、Lipoprotein/LPSが、肝星細胞のTLR4や脂肪化で増加したTLR2を刺激し、Gal-3の産生を誘導すること、産生されたGal-3はTGF-β受容体IIの発現を安定化し、TGF-β1感受性を高めることを明らかにしました（図：Nagasaki et al. Sci Rep. 2020）。




*P.g.*が肝線維化を促進するメカニズム

これらのメカニズムに基づき歯科的治療介入の効果やTGF-β1やGal-3を標的とする診断、治療の開発に取り組み、既に抗生剤による*P.g.*歯性感染除去が肝の炎症や線維化を軽減することを報告しました（Nagasaki et al. J Clin Periodontol. in press）。今後、Gingipain抑制剤のNASH病態抑制効果についても検討する予定です。

現在、口腔感染症センターを中心としたグループで、歯周炎と全身疾患の関係のmissing linkの基礎的解明を行い、その結果に基づいた疫学研究や前向き介入研究などの医科歯科連携研究を展開しています。全身疾患のリスクとなる口腔細菌を明らかにし、感染確認のための検査方法を確立して、未病状態のうちに口腔環境を健康に戻すことで重大疾患の発症や進行を未然に防ぐ未病医療の確立を目標として、健康長寿社会の実現に向け貢献していきたいと思っています。