



令和3年8月19日

歯周炎に対する局所治療が非アルコール性脂肪性肝炎の 病態進行の抑制に有効であることを発見

【本研究成果のポイント】 論文掲載

- 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) (注1) に対する歯科的治療介入が、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) (注2) の病態進行を抑制することを明らかにしました。
- これまでに、口腔内に感染した *P.g.* が NASH の病態を増悪させることが明らかになっていましたが、歯科的治療介入の効果は不明でした。本研究にて、歯科的治療介入が *P.g.* 感染による非アルコール性脂肪性肝炎の病態進行を抑制することが明らかとなりました。

【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%が肝硬変や肝臓がんに移行するため、病態の解明が重要です。これまでの研究により、歯周炎 (注3) が NASH の病態を増悪させることが明らかにされてきましたが、歯周炎に対する治療が NASH の病態進行を抑制できるかについて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、長崎敦洋大学院生 (現 東北大学病院 助教) を中心とした研究チームは、高脂肪食 (High fat diet; HFD) 誘導脂肪肝マウスモデルを用いて歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 歯性感染モデルを作製し、抗菌薬を使用した歯性感染病巣の除去 (歯科的治療介入群; 局所投与) や内服治療 (全身投与) を行うと、NASH の病態である炎症や線維化が有意に抑制されることを明らかにしました。特に歯科的治療介入群では、肝臓内の炎症性サイトカイン (注4) の発現量や肝線維化と正相関するマクロファージ (注5) の集簇数の数が有意に減少していました。今後、NASH 患者さんの治療の1つとして、歯科治療が積極的に導入されることが期待されます。

本研究成果は、米国東部標準時間の2021年8月9日6時 (日本時間: 2021年8月9日17時) 「Journal of Clinical Periodontology」にオンライン版として掲載されました。

- 掲載雑誌: Journal of Clinical Periodontology
- 論文題目: Elimination of *Porphyromonas gingivalis* inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH
- 著者: Atsuhiko Nagasaki, Shinnichi Sakamoto, Toshiki Arai, Minami Kato, Eri Ishida, Hisako Furusho, Makiko Fujii, Takashi Takata*, Mutsumi Miyauchi*
*Corresponding author (責任著者)
- doi: 10.1111/jcpe.13523

【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注目され

ていましたが、歯周炎に対する治療が NASH の病態進行抑制に有効であるかは分かっていませんでした。

【研究成果の内容】

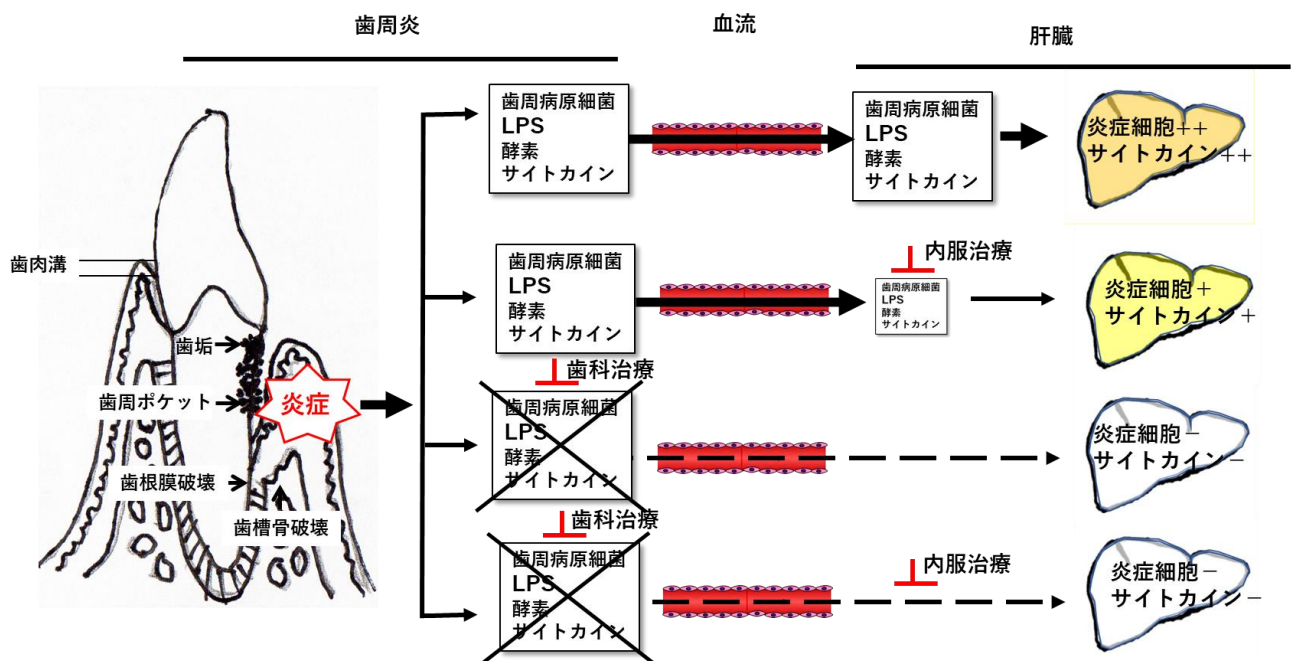
近年、歯周炎が NASH の病態を進行させることが話題になっていました。我々は、*P.g.* 歯性感染に対する歯科的治療介入が NASH の病態を抑制するのではないかと考え、高脂肪食(High fat diet; HFD)誘導脂肪肝マウスモデルの口腔内に歯周病原細菌である *P.g.* を感染させ、抗菌薬を用いた歯科的治療介入(局所投与)および内服治療(全身投与)を行うことにより、その抑制効果を検討しました。

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、*P.g.* が肝臓に到達し、肝の炎症性サイトカイン(*Tnfa*, *Il1β*)発現や線維化領域、肝線維化と正相関するとされるマクロファージの集簇巣の数が有意に増加していました。

2. 抗菌薬を用いた *P.g.* 歯性感染巣の除去(歯科的治療介入)や内服治療が、*P.g.* が感染した歯周組織の炎症を抑制していました。興味深いことに、抗生剤内服投与では、根尖歯周組織の炎症は軽減していましたが、根管内(注6)の感染は持続しており、歯周炎局所の炎症抑制には歯周炎局所の治療が必要であることが示されました。

3. 抗菌薬による歯科的治療介入あるいは内服治療が、*P.g.* 感染に伴う NASH の病態増悪を抑制することを明らかにしました。特に、歯科的治療介入は、肝臓内の炎症性サイトカインの発現、マクロファージの集簇巣の数や線維化を有意に減少させていました。一方、内服治療単独では、肝臓における炎症性サイトカイン発現やマクロファージ数は減少傾向に留まり、歯周炎による NASH の病態進行を制御するには感染源である歯周炎局所の治療が必須であることが示されました(図)。

これらの結果により、*P.g.* 歯性感染による NASH の病態進行抑制には、歯科治療が重要であることが明らかとなりました。



抗生剤全身投与では、歯性感染病巣の持続による肝臓の炎症の再燃・持続がみられる。

【今後の展開】

今回我々は、*P.g.* 歯性感染に対する抗菌薬を用いた感染巣の除去が NASH の病態進行を抑制することを明らかにしました。特に、抗菌薬を使用した歯科的治療介入は、全身投与である抗菌薬内服治療よりも効果的であり、NASH 患者さんの治療戦略の 1 つとして歯科治療が積極的に導入されることが期待されます。

歯科的治療介入の効果に加え、これまでに明らかにしてきたメカニズムに基づいた診断、治

療の開発に取り組んでいきたいと考えています。今後、*P.g.*の主たる病原因子である Gingipain の抑制剤の NASH 病態抑制効果についても検討する予定です。

【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) 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です。

(注3) 歯周炎

歯周病原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ます。

(注4) 炎症性サイトカイン

炎症を促進するタンパク質で、組織を破壊する作用を有しています。

(注5) 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6) 根管

歯の中に存在する管で、健康な歯であれば歯髄(神経)が存在しています。一方で、う蝕などの細菌感染を来した歯では、歯髄が死んでしまい、この管を伝って細菌が深部(歯根側)へと感染していきます。治療がなされずに放置しておくと、歯根の先から細菌や炎症性物質が溢出し、歯周組織へと感染や炎症が広がっていきます。

【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・日本学術振興会 科研費 基盤研究(C)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 歯学講座 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 3枚(本票含む)