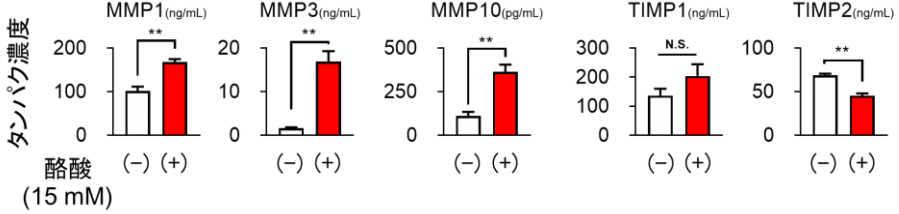


京都府公立大学法人若手研究者・地域未来づくり支援事業研究成果報告書

	(所 属)	(職名・学年)	(氏 名)
研究者 (研究代表者)	京都府立医科大学 感染症態学	大学院 3年	中川 真希
研究の名称	歯周病原菌代謝産物が歯周病進行に与える影響と新規治療法の探索		
研究の キーワード	歯周病、歯周病原菌代謝産物、酪酸		
研究の概要	<p>歯周病は罹患率の高さから国民病のひとつにも挙げられ、40-70歳代では90%が罹患していることが報告されている。歯周病には特徴的な嫌気性細菌が関与することが知られ、歯周病患者の歯周ポケットからは高頻度に<i>Porphyromonas gingivalis</i>、<i>Tannerella forsythia</i>、<i>Treponema denticola</i>と言った細菌が検出される。これら細菌の代謝産物は歯牙の脱落に至る歯周病病態の進行に寄与することが強く示唆されているが、その分子機構については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、主に<i>Porphyromonas ginigivalis</i>が産生する酪酸に着目し、病態進行との関与を評価した。特に歯周組織破壊と関与するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) に着目し解析することで、歯肉退縮への影響を検討した。本研究の成果は国民病である歯周病の新規治療法の基礎を提供することが出来る。</p>		
	<p>本研究の概要</p>		

<p>研究の背景</p>	<p>歯周病は国民病として大多数の国民が罹患しており、治療法の確立が望まれている。2016年度京都府民歯科保健実態調査においては40歳代での進行した歯周病への罹患率が前回調査と比較し増加していることが示され、京都府では、40-70歳代での歯周病の罹患率は軽度の歯周炎を含めると9割以上とされている。歯周病は咀嚼機能、構音機能や審美性といった口腔機能を低下させることによりQOLを著しく低下させる他、糖尿病、心疾患、関節リウマチやアルツハイマーなどの全身疾患との関与が報告されているため、歯周病の治療は健康的な生活を保つために非常に重要である。京都府では、歯と口の健康づくり基本計画（2次）において、2023年度までに歯周病罹患率の10%減少を目標値としており、歯周病予防・治療について行政を挙げて対策が行われている。しかしながら、高い罹患率にもかかわらず、歯周の病態進行メカニズムは不明な点が多く、歯石除去等の治療が行われるが完治するケースは多くはない。上記理由からも歯周病の病態進行解明や新規治療法の開発は重要な課題である。そこで本研究では、主要歯周病原菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> が主に産生する酪酸に着目し、分子メカニズムの解明を試みた。</p>
<p>研究手法</p>	<p>本研究では酪酸が歯肉繊維芽細胞に与える影響を解析した。歯肉線維芽細胞は歯周組織の主構成を担うだけでなく、恒常性維持の役割を果たす重要な構成員であるため、直接歯周組織への影響を評価することが可能である。歯肉線維芽細胞に平常時、軽度、中程度、重度の歯周病患者で観察される濃度の酪酸に曝露させ、細胞の状態がどのように変化するか各assay系にて評価した。これまでに酪酸曝露が炎症増悪、細胞死を誘導することがみられており、本研究では特に組織破壊に中心的に働くMMPsに着目した。酪酸曝露後に遺伝子発現、タンパク発現量を解析することで、各進行度における歯周病患者の口腔内環境状態の評価を行った。</p>

<p>研究の成果</p>	<p>酪酸の曝露は歯肉線維芽細胞のMMP-1, 3, 10 mRNA発現量の亢進を誘導することが観察された。また、培養上清中に分泌されるMMPsタンパク量の亢進も認められた（下図）。</p>  <p>酪酸曝露後の MMPs 関連タンパク量の解析</p> <p>15 mM の酪酸で細胞を刺激後、96 時間後に培養上清を回収した。上清中の各タンパクを ELISA にて評価した。組織破壊に関与する MMP 群の亢進が観察された。(**$P < 0.01$, N.S. not significant)</p> <p>一方で、MMPsの働きを阻害するTIMPs(上図 右)はむしろ発現が抑制され、酪酸暴露後では細胞の状態が組織破壊に大きく傾いていることが観察された。上図は酪酸濃度15 mMと重度歯周病患者で見られる濃度であるが10 mMという中程度の患者が示す濃度でも同様の結果が見られている。これらの結果より酪酸の曝露によって歯周組織が過剰にMMPsを産生することで歯周組織の破壊が生じている可能性が示唆された。酪酸はゲノム全域にわたって遺伝子発現を変化させる報告もあるため、解析した遺伝子以外にも歯周病進行に関連する遺伝子の発現を変調している可能性が高い。そのため酪酸をターゲットとした新規治療法は検討に値すると考えられた。</p>
<p>今後の期待</p>	<p>歯周病原菌が産生する酪酸を除去するスカベンジャーの候補物質をスクリーニングすることにより、歯周病の新規治療法開発に向けた基盤作りにつながることを期待できる。</p>
<p>研究発表</p>	<p>日本歯科保存学会 2019 年度春期学術大会 (第 150 回) にて「酪酸はヒト歯肉線維芽細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ産生を誘導する」、2020 年度第 74 回 日本口腔科学会学術集会にて「歯周病病態進行における酪酸の影響の検討」と題して発表している。また、一定のデータを収集の後、論文投稿により成果報告を行う予定としている。</p>