

学位研究紹介

***Porphyromonas gingivalis* 経口投与は腸内細菌叢を介して腸管免疫応答に影響することで、コラーゲン誘導性関節炎を増悪させる**

**Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system**

新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断・再建学分野

佐藤 圭祐

Division of Periodontology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Keisuke Sato

【背景および目的】

これまでの疫学研究および動物実験で、歯周炎は関節リウマチ（rheumatoid arthritis : RA）を含む様々な全身疾患のリスク因子であることが明らかとされている。その関連メカニズムとして、代表的な歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* が、RA の主要な自己抗原となるシトルリン化タンパク質を産生する細菌性の peptidyl arginine deiminase (PAD) を発現することから注目されてきた。しかし、*P. gingivalis* PAD の関与に関しては否定的な報告もあり、そのメカニズムは未だに明らか

になっていない。近年、腸内細菌叢が RA の発症と進行に関与していることが報告されている。我々の研究グループはこれまでに、嚥下された *P. gingivalis* が腸内細菌叢を変化させることで、全身性の軽微な炎症を誘導することを報告している。そこで本研究では、コラーゲン誘導性関節炎（Collagen-induced arthritis : CIA）モデルマウスを用いて、嚥下された *P. gingivalis* が腸内細菌叢と腸管免疫応答に影響することで関節炎症状の重症化を促進する可能性について検討を行った。

【材料および方法】

6 週齢雄 DBA/1J マウスを *P. gingivalis* W83 株を経口投与した *P. gingivalis* 群、コントロールとして他の歯周病原細菌である *Prevotella intermedia* ATCC25611 株を投与した *P. intermedia* 群、基剤のみ投与した Sham 群に分け、週 2 回感染を 5 週間（合計 10 回感染）行った。その後、II 型コラーゲンを免疫し実験的関節炎を発症させ、6 週間後にサンプリングを実施した。関節炎症状の解析、糞便中の細菌叢の解析、腸間膜リンパ節・パイエル板・鼠径リンパ節・脾臓のリンパ球 subset 解析および培養上清中 IL-17 レベルの測定、血清中炎症マーカー、RA 関連抗体価の測定を行った。

【結果および考察】

*P. gingivalis* 群は Sham 群、*P. intermedia* 群と比較して、関節炎症状の重症化が認められた。マイクロ CT 像により四肢の骨破壊が確認でき、組織学的解析により膝関節滑膜への炎症性細胞浸潤と破骨細胞の増加を認め

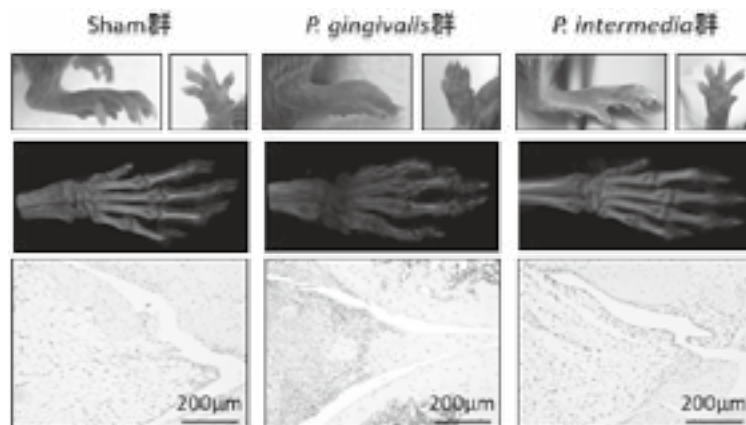


図1 各群における関節炎症状の比較  
(Sato K, et al., Sci Rep 2017 より転載改変)

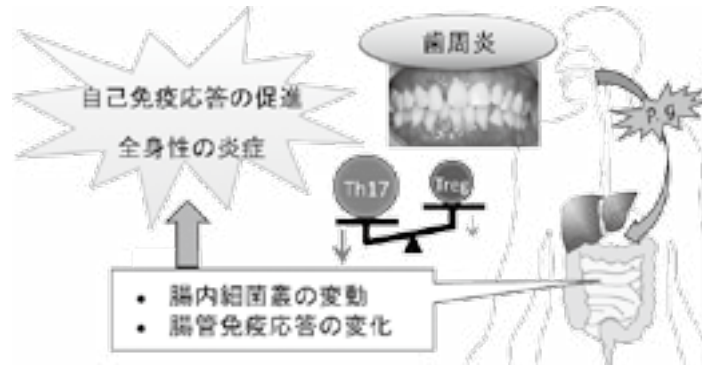


図2 歯周炎と関節リウマチの関連 (仮説)

た (図1)。 *P. gingivalis* 群では、他の2群と比較して腸内細菌叢の有意な変動を認めた。また、*P. gingivalis* 群では腸管免疫応答に関連する腸間膜リンパ節・パイエル板において Th17 への分化誘導の促進を認めたが、鼠径リンパ節・脾臓では変化が認められなかった。*P. gingivalis* 群では Sham 群、*P. intermedia* 群と比較して血清・リンパ球培養上清中の IL-17 レベルの有意な上昇が観察されたが、抗コラーゲン抗体価、抗シトルリ化タンパク抗体価に有意差は認めなかった。したがって、*P. gingivalis* 口腔投与による腸内細菌叢の変動が、腸管免疫応答に影響することで関節炎症状の重症化を促進していると考えられる。

また、人口胃液を用いた耐酸性試験の結果、*P. gingivalis* は *P. intermedia* と比較して高い耐酸性を示した。この性質の違いにより、*P. gingivalis* は胃酸による傷害に耐えて腸内細菌に影響すると考えられる。

### 【結 論】

*P. gingivalis* は腸内細菌叢の変動を介して、腸間膜リンパ節などにおける Th17 細胞の増殖・活性化を誘導し血中の IL-17 レベルを上昇させることで、関節炎症状の重症化に影響している可能性が示唆された (図2)。