

論文内容要旨

非アルコール性脂肪肝炎由来肝細胞がんと歯周病原細菌との関連に関する研究

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

歯周病学分野 琢磨 遼

(指導：小牧 基浩 教授)

論文内容要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は最も一般的な慢性肝疾患であり、非アルコール性脂肪肝 (NAFL) と非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に分類される。前者はほとんど進行しないが、後者は進行性で肝硬変や肝細胞がん (HCC) へ進行する可能性がある。肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームの諸因子を背景に、NASH 由来 HCC (NASH-HCC) の発症率が年々増加している。これまでに、歯周病原細菌と NAFLD および消化器系がんの関連を示した報告はあるが、NASH-HCC と歯周病原細菌の関連は明らかにされていない。そこで本研究において、NASH および NASH-HCC 患者における口腔内細菌叢データを分析し、NASH-HCC に対する歯周病原細菌の関与について検討した。

横浜市立大学附属病院消化器内科に通院または入院し、本研究に対するインフォームドコンセントが得られた 20 歳以上の NASH 患者 40 名および NASH-HCC 患者 20 名を被験者として登録した。その後、問診、歯周病検査および検体採取 (安静時唾液、洗口吐出液、末梢血) を行った。得られた試料を用いて内科的検査 (血液検査、肝機能検査)、歯周病原細菌に対する血清抗体価検査、唾液分泌速度・唾液中 IgA 濃度測定、および次世代シーケンシングにより唾液中細菌叢解析を行った。統計解析は群間比較に Mann-Whitney の U 検定を、相関分析には Spearman の順位相関係数を用いた。

被験者情報と生活習慣において、NASH-HCC 群の年齢は高く ($p=0.0003$)、BMI は低く ($p=0.015$)、年単位の歯科受診回数は多かった ($p=0.003$)。血液検査において、NASH-HCC 群のエンドトキシン ($p<0.001$) と血糖値 ($p=0.043$) が高かった。肝機能検査においては、NASH-HCC 群の総ビリルビンが高かった ($p=0.015$)。歯周病検査の結果は 2 群間で同程度であった。細菌検査において、*Porphyromonas gingivalis* ($p=0.034$) と *Fusobacterium nucleatum* ($p=0.004$) に対する IgG 抗体価はいずれも NASH-HCC 群において高かった。唾液中総菌数に対する歯周病原細菌の比率は、NASH-HCC 群において *P. gingivalis* ($p=0.377$) と *F. nucleatum* ($p=0.01$) の比率が高かった。NASH 群において *Treponema denticola* 比率が高かった ($p=0.014$)。また、唾液中細菌叢の Shannon index は NASH-HCC 群において低値であった ($p=0.001$)。唾液分泌速度は 2 群間で同程度であったが、NASH-HCC 群における唾液中 IgA 濃度は低く ($p=0.009$)、唾液中 IgA 分泌速度も遅かった ($p=0.041$)。また、*F. nucleatum* 比率と唾液中 IgA 分泌速度には負の相関が認められた (相関係数: -0.30 , $p=0.02$, $n=60$)。NASH-HCC 群においては、過去からの継続した感染歴と現在の細菌叢構成により、*P. gingivalis* と *F. nucleatum* に対する血清抗体価が高値になったと推測される。NASH-HCC 群で唾液中 IgA 分泌速度が低かった原因は、HCC を発症している被験者に免疫機能不全が生じており、その結果として唾液中 IgA 分泌速度が低下していた可能性が考えられる。唾液中 IgA は高病原性口腔内細菌と結合することにより、その病原性を制御し、正常な代謝活動を維持していることが知られている。以上のことから、口腔内の *P. gingivalis* と *F. nucleatum* が NASH から

HCCへの進行に関与している可能性および*F. nucleatum*と唾液中IgAの関連性が示唆された。