

## 最終試験の結果の要旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 歯周病学分野 琢磨 遼に

対する最終試験は、主査 浜田 信城 教授、副査 小林 優 教授、  
副査 青木 一孝 教授 により、論文内容ならびに関連事項につき 口頭試問を  
もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 浜田 信城 教授

副 査 小林 優 教授

副 査 青木 一孝 教授

# 論文審査要旨

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)

主査 浜田 信城 教授

副査 小林 優 教授

副査 青木 一孝 教授

## 論文審査要旨

学位申請論文である「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」は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）および非アルコール性脂肪肝炎由来肝細胞がん（NASH-HCC）患者における口腔内細菌叢データを分析し、NASH-HCCの進行に歯周病原細菌である *P. gingivalis* と *F. nucleatum* が関与している可能性を検討した論文である。

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 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を背景に、NASH-HCC の発症率が年々増加している。このような背景から NASH-HCC と歯周病原細菌との関連を明らかにすることを目的とした新規性のある研究である。

研究は、20 歳以上の NASH 患者および NASH-HCC 患者を被験者として、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）を行い、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 検定と相関分析には Spearman の順位相関係数を用いている。研究テーマに対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析手法により実験が行われていると判断した。また、本研究は神奈川歯科大学研究倫理審査委員会の承認を得ており、倫理的配慮が十分になされている。

結果として、被験者情報と生活習慣において、NASH群と比較してNASH-HCC群の年齢は高く、BMIは低く、歯科受診回数が多いことが判明した。血液検査と肝機能検査から成る内科的検査において、NASH群に比べてNASH-HCC群のエンドトキシン、血糖値および総ビリルビンが高く、ASTとALTは、NASH群で高い傾向が確認された。歯周病検査の結果では、2群間で同程度であったが、*Porphyromonas gingivalis*と*Fusobacterium nucleatum*に対するIgG抗体価はいずれもNASH群に比べてNASH-HCC群において高いことが確認された。唾液中総菌数に対する歯周病原細菌の比率もNASH-HCC群において*P. gingivalis*と*F. nucleatum*の比率が高く、NASH群において*Treponema denticola*の比率が高いことが確認された。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。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、唾液中IgA分泌速度も遅いことが明らかになり、*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。これらの結果から、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ことが示唆された。NASH-HCC群で唾液中IgA分泌速度が低かった原因として、HCCを発症している被験者に免疫機能の低下が生じ、唾液中IgA分泌速度が低下していた可能性が考えられた。以上のことから、口腔内の*P. gingivalis*と*F. nucleatum*はNASHからHCCへの進行に関与している可能性と

ともに、*F. nucleatum*と唾液中IgAの関連が示唆された。本研究は、症例より患者の内科的検査結果と口腔内細菌に対する検査結果から新しい知見を見出しており、その点も高く評価できる。

本審査委員会は、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られたことを確認した。さらに、本論文によって得られた新しい知見は、今後の非アルコール性脂肪肝炎由来肝細胞がんの病態解明への貢献が期待できるとの結論に至った。

本審査委員会は、申請者が博士（歯学）の学位に十分に値するものと認めた。