

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学 李 相旻 に

対する最終試験は、主査 小牧 基浩 教授、副査 青木 一孝 教授、
副査 入江 浩一郎 准教授 により、論文内容ならびに関連事項につき咬頭試問を
もって行われた。

また、外国語の試験は、主査 小牧 基浩 教授 によって、英語の文献読解力に
ついて咬頭試問により行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 小牧 基浩 教授 印

副 査 青木 一孝 教授 印

副 査 入江 浩一郎 准教授 印

論 文 審 査 要 旨

Effect of periodontitis induced by *Fusobacterium nucleatum* on
the microbiota of the gut and surrounding organs

神奈川歯科大学

特任講師 李 相旻

(指 導： 石井 信之 教授)

主 査 小牧 基浩 教授

副 査 青木 一孝 教授

副 査 入江 浩一郎 准教授

論文審査要旨

学位申請論文である「Effect of periodontitis induced by *Fusobacterium nucleatum* on the microbiota of the gut and surrounding organs」は、歯周病関連細菌である *Fusobacterium nucleatum* をラット口腔内に感染させ実験的歯周炎を確認したのちに、大腸、心臓、肝臓、腎臓の各組織において同菌が検出されるか、また各臓器の細菌叢への影響を解析したところ、*Fusobacterium nucleatum* により実験的歯周炎が確立し、接種後 2 週の内臓、肝臓、4、8 週の内臓で同菌が検出されたが、大腸では未検出であること、また、接種後 4 週以降では大腸、心臓、肝臓、腎臓の各組織細菌叢で *Verrucomicrobia*(*A. Omuciniphila*)と *Bacteroidetes* が減少し、*Firmicutes* が増加することを明らかにした論文である。

口腔は、ヒトにおいて最も複雑な生態系のひとつであり、正常細菌叢と宿主との間の動的なバランスが保たれ、宿主の健康を維持するために非常に重要である。口腔内細菌叢のバランスが乱れると歯周炎の発症につながるばかりでなく、糖尿病、動脈硬化、脳卒中、肥満リウマチなど多くの疾患と関連することが報告されている。本研究は、大腸がんの病巣から検出され、歯周病関連細菌のひとつである *F. nucleatum* が、大腸と周辺臓器の細菌叢に影響するか否かを明らかにすることを目的として行われたものであり、歯科医療のみならず腫瘍学分野における発展が期待できる意義のある研究である。

本研究は、*F. nucleatum* のラット歯周組織への塗布により作製された実験的歯周炎モデルを用いて、大腸、心臓、肝臓、腎臓の各組織における *F. nucleatum* の検出と、各組織におけるマイクロバイオーム解析を行っている。本研究は、適切な研究方法が用いられており、また、神奈川歯科大学動物実験・組み換え DNA 管理委員会の承認（承認番号：19 037037）を得て実施されているため倫理上の問題もない。

本研究結果は、適切な図表をもって示されており、実験結果に飛躍や強調はみられない。接種後 2 週以降の実験的歯周炎モデルは、マイクロ CT による画像解析によって辺縁歯周組織に骨欠損が確認された。各臓器から採取した組織抽出 DNA 試料の網羅的細菌解析を実施した結果、接種後 2 週の内臓、肝臓、4、8 週の内臓で *Fusobacterium* が検出されたが、大腸では未検出であった。また、接種後 4 週以降では大腸、心臓、肝臓、腎臓の各組織細菌叢で *Verrucomicrobia* (*A muciniphila*) と *Bacteroidetes* が減少し、*Firmicutes* が増加した。以上の結果より、*F. nucleatum* による歯周炎の発症と進展は、腸内細菌叢の均衡を破綻させることが示された。また、歯周炎の発症初期においては大腸組織への *F. nucleatum* の定着は認められないが、歯周炎の進展に伴い大腸、および周辺臓器（心臓、肝臓、腎臓）細菌叢を変化させ、腸管粘膜上皮の抗炎症作用を減弱させる可能性が示される大変示唆に富んだ結果であり、歯学の領域を超え、医学的にも極めて重要な研究である。

本審査委員会は、論文内容および関連事項、用いられた文献読解力に関して、口頭試

間を行い、十分な回答が得られた。また、咬頭試問はすべて英語で行われ、語学力についても十分であることが確認された。歯周炎と全身との関連を示す新しい知見は、今後の歯科医療拡大への貢献が期待できるとの結論に至った。もって、本審査委員会は申請者の博士論文が博士（歯学）の学位に十分に値するものと認めた。