

表6 NAFLDと歯周病に関する細胞実験

著者	文献番号	発表年	細胞名	脂肪酸の処理	Major Finding
Ding <i>et al.</i>	35)	2019	ヒト肝細胞 (HepG2)	オレイン酸添加	<i>P. gingivalis</i> -LPS 刺激により、細胞内脂質の蓄積の上昇、p65とJNKのリン酸化シグナルが上昇
財津ら	36)	2016	ヒト肝細胞 (HepG2)	オレイン酸添加	脂肪滴により、細胞内の <i>P. gingivalis</i> が増加
古庄ら	27)	2013	不死化ヒト胎児肝細胞 (Hc3716-hTERT)	パルミチン酸添加	<i>P. gingivalis</i> -LPS 刺激により、TLR2、インフラマソーム (NLRP3, Casp-1)、炎症性サイトカインのタンパク発現が上昇
長崎ら	31)	2020	肝星状細胞 (LX-2)、不死化ヒト胎児肝細胞 (Hc3716-hTERT)	パルミチン酸添加	<i>P. gingivalis</i> の感染により、TGF-β 1とGalectin-3の産生が上昇

有意に減少することが認められたと報告している⁸⁾。

歯周病原細菌の経口投与

有松らは、*P. gingivalis*を週2回5週間経口投与したところ、肝臓にトリグリセリドが蓄積し、インスリン抵抗性が増加するとともに、Bacteroidalesに属する集団が有意に増加し、回腸におけるタイトジャンクションタンパク質の遺伝子発現が有意に低下したと報告している³²⁾。

駒崎らは、高脂肪食の負荷を与えると同時に*A. actinomycetemcomitans*を経口週6日投与したところ、6週後に、体重、皮下脂肪体積、内臓脂肪体積の増加、肝臓の脂肪化が認められ、KEGGパスウェイ解析により、肝臓のglucagon signaling pathway, adipocytokine signaling pathway, insulin resistanceの上昇を認めたことを報告している。また、腸内細菌叢解析によって、*A. actinomycetemcomitans*投与群においてNAFLDの悪化に関与していることが報告されているTuricibacter属が有意に減少しており、Turicibacter属は酪酸の生産と関連していると報告されており、酪酸の増加はインスリン感受性の改善と関連しているとの報告がある。さらに、機能予測解析において、脂肪酸合成の亢進と脂肪酸分解の減少が認められたと報告している⁷⁾。

結紮誘導歯周炎モデル

普通食を与えて飼育した結紮誘導歯周炎モデルラットの肝臓では、結紮20日後小胞性ステアトーシスが有意に増加し、NG2陽性周皮細胞が著しく減少しており、対照群に比べて肝臓のGSH濃度が有意に低く、MDA濃度が高かったが、ALT、ASTに変化はなかったと報告している³³⁾。

倉治らは、ラットに12週間高脂肪食を与え、週2回8週間結紮糸に*P. gingivalis*を塗布したところ、*P. gingivalis*を塗布した肝臓において、ALTの上昇と、大

きな脂肪滴、バルーニング変性、炎症性細胞を伴う局所的な壊死を含む血管周囲脂質沈着の組織所見を認め、CRPの有意な増加を報告している³⁴⁾。

In vitroでの基礎実験

*In vitro*における歯周病とNAFLDの報告は少なく、現在までに4報のみである。ヒト肝細胞 (HepG2)を*P. gingivalis* LPSで刺激を行うと、細胞内脂質の蓄積の上昇、TRL2とTLR4の両方のシグナル伝達経路を仲介するアダプター分子の1つであるMyD88の上昇、炎症性サイトカインの上昇を認めたことが報告されている。さらに、p65とJNKのリン酸化シグナルの上昇を認め、shRNAによってノックダウンすると細胞内脂質の蓄積が減少しており、*P. gingivalis*由来のLPSがNF-κBおよびJNKシグナル伝達経路の活性化を介してHepG2細胞の細胞内脂質蓄積および炎症反応に寄与する可能性が報告されている³⁵⁾。また、オレイン酸誘導HepG2細胞を用いて、脂肪滴が細胞内の*P. gingivalis*を増加させること、脂肪滴がオートファジーの機構を変更させることで*P. gingivalis*の除去に影響を与えることも報告されている³⁶⁾。古庄らは、パルミチン酸にてステアトーシスを誘発した不死化ヒト胎児肝細胞 (Hc3716-hTERT) に対する*P. gingivalis*-LPSの影響を確認したところ、*P. gingivalis*-LPS受容体の1つであるTLR2、インフラマソーム (NLRP3, Casp-1)、炎症性サイトカインのタンパク発現が上昇することを報告している²⁷⁾。また、長崎らは肝星状細胞 (LX-2細胞)と肝細胞 (Hc3716-hTERT細胞)において、*P. gingivalis*の感染によって、TGF-β 1とGalectin-3の産生を優位に上昇させることを報告している³¹⁾ (表6)。

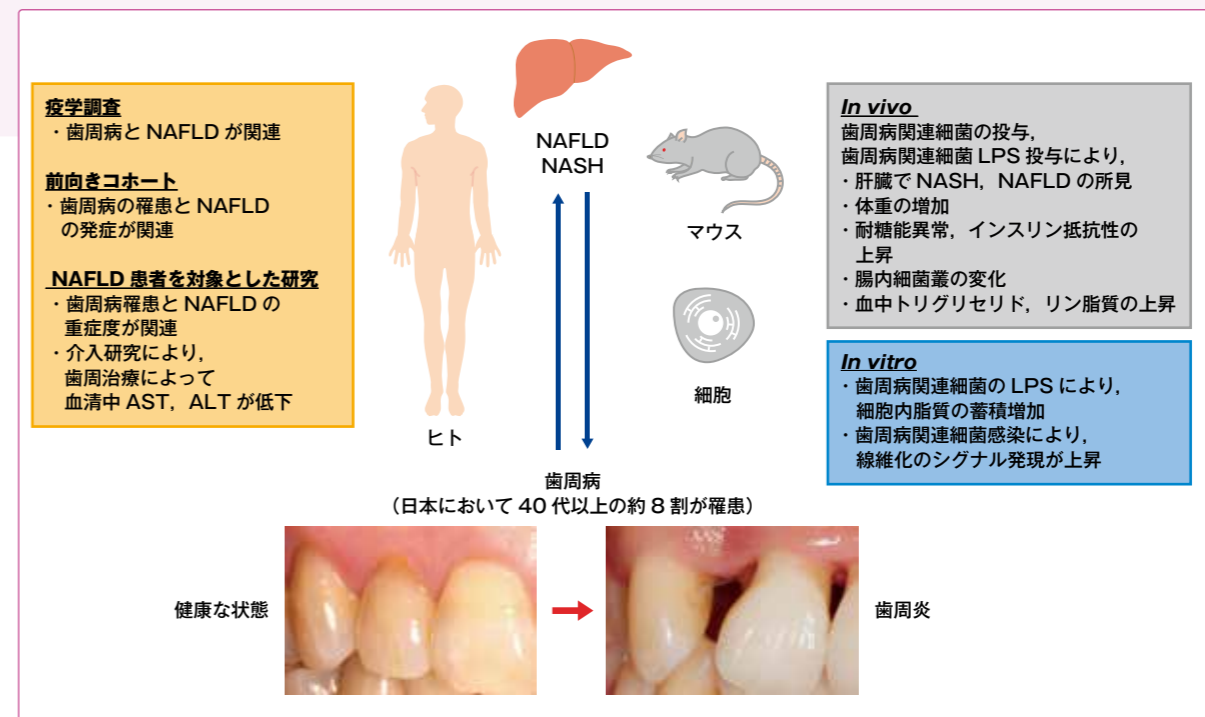


図1 歯周病とNAFLDとの関連

おわりに

これらの報告により、歯周病によりNAFLDが進行することは、*P. gingivalis*を含む歯周病原細菌により引き起こされる可能性は高い(図1)。しかしながら、その詳細な分子メカニズムの解明には至ってはいない。また、次世代シーケンサーの発達により、今まで培養できなかった菌の同定が可能になり、歯周病における口腔内細菌叢の全容解明が進められているところである。そのため、*P. gingivalis*以外の菌によってNAFLDがさらに促進される可能性も考えられ、今後の研究が期待される。

歯周病に罹患している2型糖尿病患者において、歯周治療によって炎症のコントロールが確立できれば血糖値の改善が見込めるため、積極的な歯周病の治療を行うことが『糖尿病診療ガイドライン』でも推奨されている³⁷⁾。一方NAFLDそのものに対しては、歯周治療による病状への影響は現時点では明らかではないが、多くの基礎研究や臨床研究によって歯周治療がNAFLDに与える影響について解明されつつある。

そのため、臨床現場において、NAFLD患者においても糖尿病患者と同様に、口腔内の診査を行い、歯周病の罹患がある場合、積極的な歯周治療を行うことが推奨される。また口腔衛生管理が確立されていない患者においても、歯磨きの習慣を徹底させるなどすれば、規則正しい生活を自身で確立するようになり、治療の一助となる可能性も高い。さらに歯周治療後のメンテナンスによって歯周組織の状態を維持することは、糖尿病における血糖コントロールにも重要であると考えられる。歯周病が糖尿病やNAFLDのみならず、心血管系疾患、低体重児出産、誤嚥性肺炎などの呼吸器疾患、肥満、アルツハイマー型認知症、関節リウマチの発症とかかわりがあること^{7, 38, 39)}も明らかになっている。医師と歯科医師が積極的に連携をとり、口腔と全身の相互関係について広く国民に周知させ、糖尿病患者およびNAFLD患者に対する口腔衛生管理を徹底すべきであると考えられる。