

## 歯周病原菌が非アルコール性脂肪性肝炎の病態を増悪させるメカニズムを解明

近年、食文化の欧米化に伴う肥満率の増加が深刻な社会問題となっています。特に、肥満に伴う肝臓の病気の 1 つである非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) は、その 10-20% が肝硬変や肝臓に移行するため、病態の解明が重要です。これまでの研究により、歯周炎が NASH の病態を増悪させることが示唆されていましたが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。

広島大学大学院医系科学研究科口腔顎顔面病理病態学研究室 宮内睦美教授、高田隆名誉教授を中心とした研究チームは、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) 歯性感染マウスモデルを用い、口腔から感染させた歯周病原細菌が肝臓に感染し、Gingipain や Lipoprotein/LPS による TGF- $\beta$ 1 や Galectin-3 の産生を誘導し、肝臓の線維化を引き起こすことを明らかにしました (図)。今後、歯科的治療介入による効果の検討や歯周病原細菌やその産生物をターゲットにした診断/治療方法の開発が期待されます。

1. HFD 誘導脂肪肝マウスモデルに P.g. を歯性感染させると、肝組織の線維化領域や肝線維化と正相関するマクロファージの集簇数が有意に増加し、TGF- $\beta$ 1 により働く経路が活性化していました。
2. Gingipain が、脂肪化に伴って上昇した Protease activated receptor-2 (PAR2) を介して肝星細胞や肝細胞からの TGF- $\beta$ 1 の産生を促し、線維化を強力に亢進することを明らかにしました。さらに Lipoprotein/LPS が、Toll-like receptor (TLR) 4 や脂肪化により発現上昇した TLR2 を介して肝星細胞や肝細胞からの Galectin-3 の産生を誘導すること、産生された Galectin-3 が TGF- $\beta$ 1 の受容体である TGF- $\beta$  受容体 II の発現を上昇させることにより、TGF- $\beta$ 1 の感受性を高める働きがあることを明らかにしました。

これらの結果により、P.g. 歯性感染による NASH の病態進行機序として、Gingipain や Lipoprotein/LPS による TGF- $\beta$ 1 や Galectin-3 の産生を介した肝星細胞の活性化が重要な役割を果たすことが明らかとなりました。

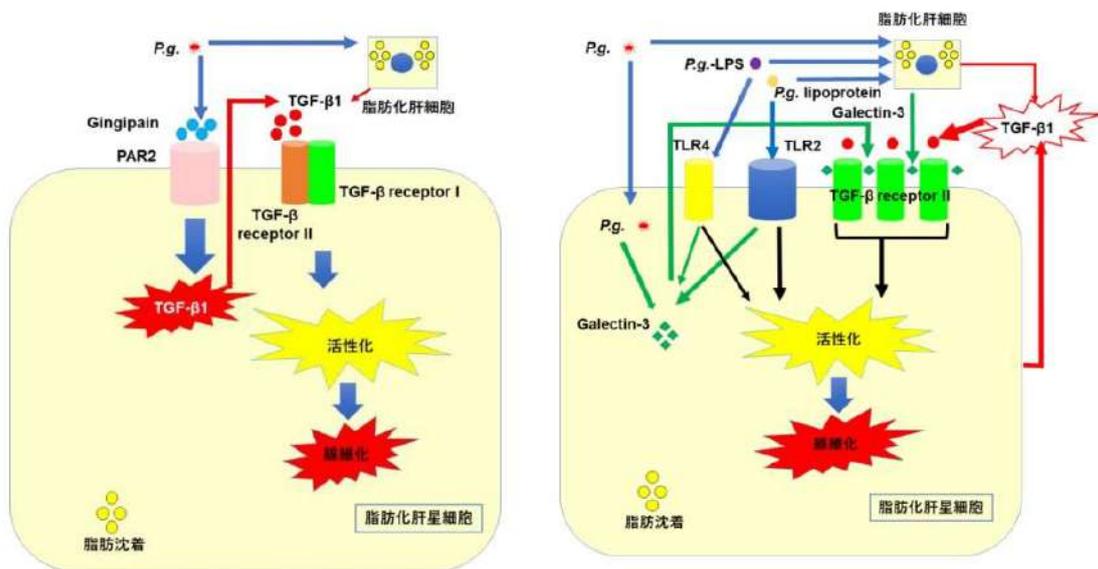


図 *P.g.*による NASH の病態進行メカニズム

論文情報

タイトル Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation

雑誌 Scientific Reports

DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60904-8>

日本語発表原文 <https://www.hiroshima-u.ac.jp/news/56666>