

2021年6月3日

新潟大学
理化学研究所

肥満が歯周病を悪化させる仕組みを解明

－ 腸内細菌は歯周病に影響を与える －

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔保健学分野の山崎和久教授（研究当時、現所属：理化学研究所生命医科学研究センター）と理化学研究所生命医科学研究センター粘膜システム研究チームの大野博司チームリーダーらの共同研究グループは、肥満による腸内細菌の変化が慢性炎症性歯周疾患（歯周病）における歯槽骨破壊を促進する仕組みを明らかにしました。

【本研究成果のポイント】

- 肥満者においては歯周病が悪化することが知られていましたが、そのメカニズムは明らかになっていませんでした。
- 肥満マウスの腸内細菌を移植して実験的歯周炎を誘発するモデルを用いてそのメカニズムを解析しました。
- 肥満者で明らかになっている腸内細菌の構成変化が歯周病の悪化に関わっていることが判明しました。
- 肥満マウスの腸内細菌ではプリン代謝（注1）が亢進しており、その結果血中の尿酸が上昇して歯周病における炎症性骨破壊を促進することが明らかになりました。

1. 研究の背景

肥満者は世界的に急速に増加しており、憂慮すべき健康問題となっています。肥満は様々な疾患のリスクを上昇させることが明らかになっていますが、口腔内の慢性感染性疾患である歯周病もその一つです。肥満者は細菌感染症に罹患しやすいことは知られていましたが、肥満者でなぜ歯周病に罹患しやすく、かつ重症化しやすくなるかの詳しいメカニズムはわかっていませんでした。本研究グループはこれまで歯周病に関連する細菌が腸内細菌の構成や代謝を変化させ、全身的に軽微な炎症を持続させることを発見し、それが歯周病による様々な全身性疾患のリスク上昇の理由の一つになっていることを報告してきました。肥満者では腸内細菌の構成が変化していることも報告されています。こうした先行研究から、腸内細菌の変動は歯周病のリスク上昇の要因になっているのではないかとの推測に至りました。

II. 研究の概要

高脂肪食と普通食をそれぞれ給餌して肥満になったマウスと通常に発育したマウスの糞便をあらかじめ抗生物質を投与して腸内細菌をほとんど無くしたマウスに移植しました。それぞれの移植マウスをさらに2群に分けて人為的に歯周炎を誘発したマウスとそうでないマウスに分けました(図1)。

その結果、肥満マウスの糞便を移植した場合、普通マウスの糞便を移植した場合と比較して歯周炎が重症化することがわかりました(図2)。両者の違いは移植した糞便だけであるため、歯周病重症度の違いは腸内細菌にあることが推測され、解析の結果、移植した糞の由来により移植後の腸内細菌叢(腸内フローラ)が異なることがわかりました(図3)。

図1 実験の概要

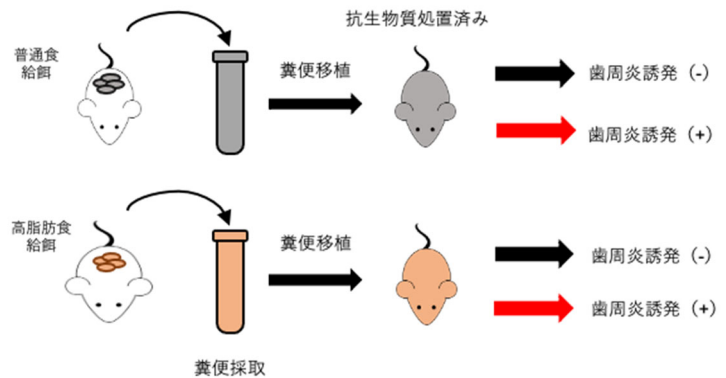


図2 糞便移植の歯周炎への影響

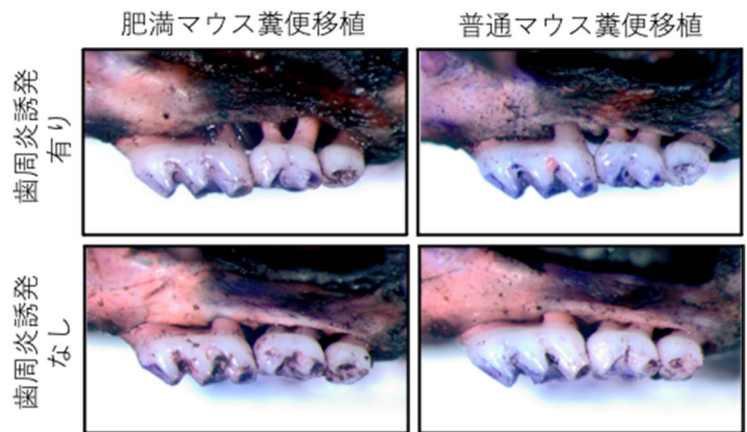
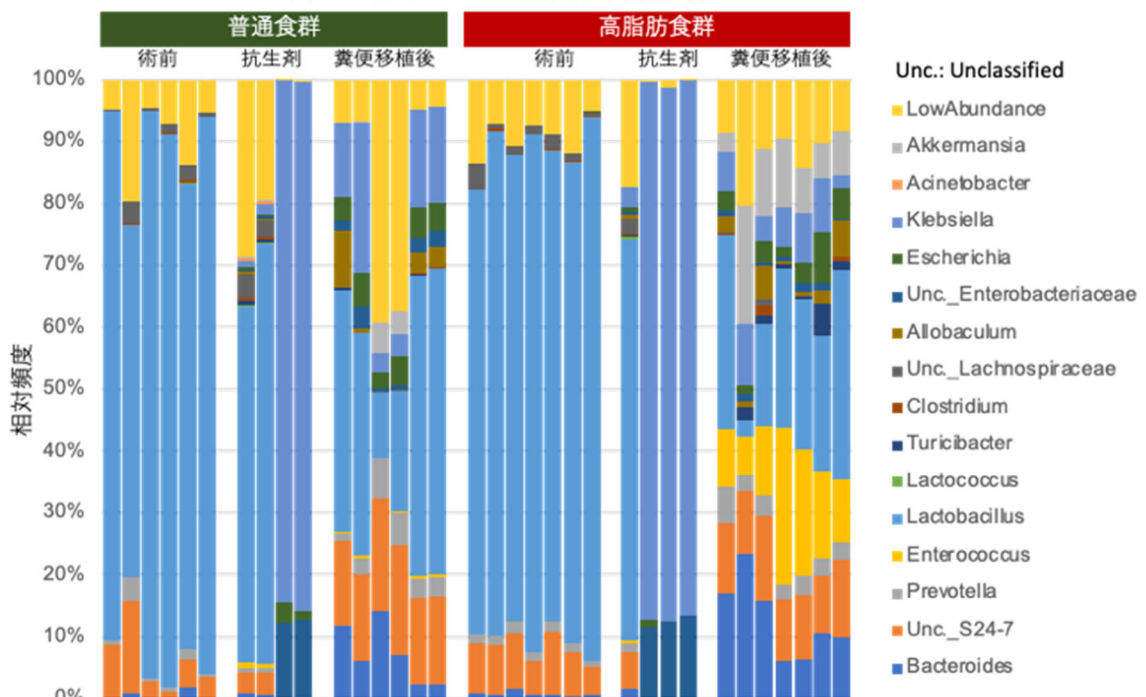


図3 各群における腸内細菌叢解析



また、移植元のマウスの糞便を解析した結果、肥満マウスの腸内細菌叢ではプリン代謝経路が活性化していることが明らかになり、この経路を持つ *Turicibacter* などの細菌の割合が有意に高くなっていること、これらの細菌は移植後も有意に高い比率であること、歯周炎誘発マウスでは血中のプリン代謝物である尿酸の値が上昇していることが明らかになりました。尿酸は低濃度では抗酸化作用など体にとって良い作用がありますが、高濃度になると炎症を促進することが知られています。そこで、マウスに人為的に高尿酸血症を作り、歯周炎を誘発するとともに、肥満マウス糞便を移植したマウスに尿酸

産生を抑制する薬剤（アロプリノール）を投与して歯周炎を誘発する実験を行いました。その結果、高尿酸血症のマウスでは歯周炎が重症化し、肥満マウス糞便を移植したマウスではアロプリノールの投与で重症化が抑制されることが示されました（図5）。

図4 各群の血中尿酸レベル

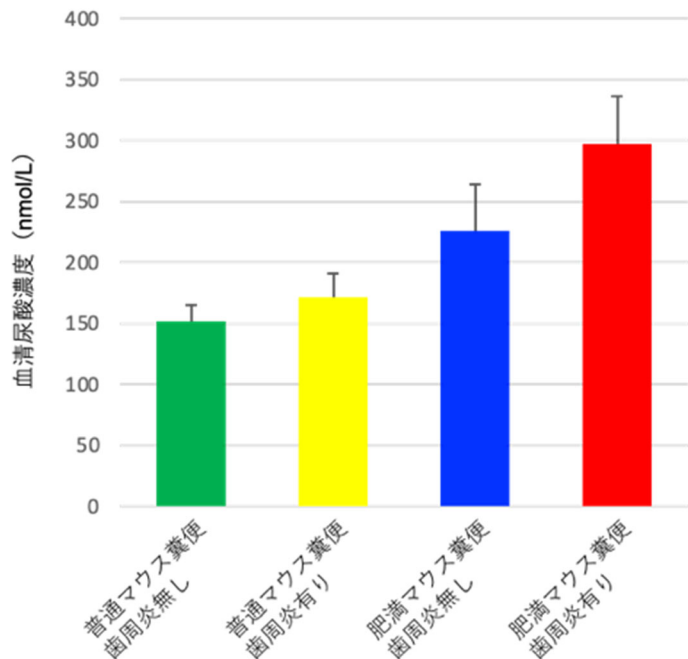
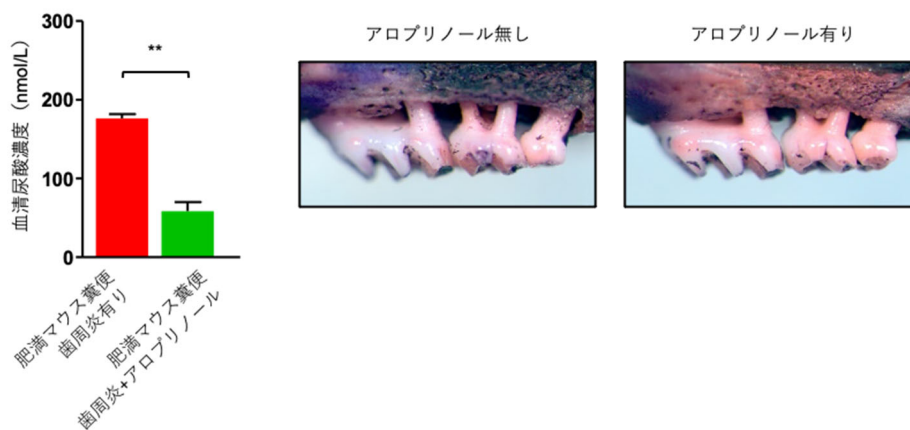


図5 肥満マウス糞便移植と歯周炎誘発におけるアロプリノールの効果



以上の結果から、肥満者における歯周炎の悪化は、腸内細菌の変化によりプリン代謝経路が活性化され、産生された尿酸が血流を介して歯周組織での炎症を亢進させることが示唆されました。

III. 今後の展開

肥満者における歯周病治療において、従来の歯科治療に加えて腸内細菌への介入が有効である可能性が示されたことから、歯科治療の際に補助的に併用するプロバイオティクス（注2）の探索・開発が期待されます。

IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2021年6月1日（アメリカ東部時間）、アメリカ微生物学会のオンラインジャーナル「mBio」誌に掲載されました。

論文タイトル：Obesity-Related Gut Microbiota Aggravates Alveolar Bone Destruction in Experimental Periodontitis through Elevation of Uric Acid

著者：Keisuke Sato, Kyoko Yamazaki, Tamotsu Kato, Yumiko Nakanishi, Takahiro Tsuzuno, Mai Yokoji-Takeuchi, Miki Yamada-Hara, Nobuaki Miura, Shujiro Okuda, Hiroshi Ohno, Kazuhisa Yamazaki

doi: 10.1128/mBio.00771-21

【用語解説】

注1：プリン代謝

プリン体は魚卵やビールなどに含まれることは良く知られていますが、私たちの細胞の中にある遺伝情報をつかさどる物質 DNA（デオキシリボ核酸）を構成する成分でもあります。動植物の細胞の中に存在するものなので、食品として摂取するほか、古くなった細胞を分解する新陳代謝の過程で体内に放出されます。このプリン体は主として肝臓で処理されて尿酸になりますが、この過程をプリン代謝と呼びます。

注2：プロバイオティクス

アンチバイオティクス（抗生物質）に対抗して作られた言葉。「腸内細菌叢のバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える生きた微生物」と定義されます。乳酸菌やビフィズス菌などが良く知られています。

本件に関するお問い合わせ先

【研究内容に関すること】

理化学研究所生命医科学研究センター

客員主管研究員 山崎 和久（やまざき かずひさ）

E-mail：kazuhisa.yamazaki@riken.jp

【広報担当】

新潟大学広報室

E-mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

理化学研究所広報室 報道担当

E-mail：ex-press@riken.jp