

論文審査の結果の要旨

氏名：小 池 亮

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Butyric Acid in Saliva of Chronic Periodontitis Patients Induces Reactivation of EBV

（慢性歯周病患者唾液中の酪酸は EBV の再活性化を誘導する）

審査委員：（主 査） 教授 佐 藤 秀 一

（副 査） 教授 外 木 守 雄 教授 今 井 健 一

教授 鈴 木 直 人

Epstein-Barr Virus (EBV) はヘルペスウイルス科のウイルスで、唾液を介して咽頭上部から侵入し B 細胞に感染した後、細胞内において潜伏感染状態となる。ウイルスと宿主の共存関係が破綻すると、ウイルス再活性化による感染細胞の異常増殖が起こり上咽頭癌やバーキットリンパ腫などが発症する。EBV の再活性化は疾患の発症において必須であるが、再活性化過程においてウイルスの転写因子：BZLF1 は重要な役割を演じる。近年、EBV を含む多くのウイルスの潜伏感染の成立と維持においてエピジェネティック制御が深く関与していることが解ってきた。EBV の場合、宿主転写因子によってヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) が BZLF1 のプロモーター領域にリクルートされる。HDAC によりヒストン C 末端のリジン塩基が脱アセチル化されヘテロクロマチンが形成されると、BZLF1 の発現が転写レベルで阻害されるため、EBV は潜伏感染状態を維持できる。潜伏感染の成立が転写レベルで明らかとなった一方で、潜伏感染の破綻、即ちウイルスの再活性化がどのような状態で起こるのかは未だによく解っていない。

近年、EBV が歯周病や潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患の発症と進行にも深く関与するとの研究結果が世界各国から報告されている。興味深いことに、歯周病原菌の培養液中に含まれる短鎖脂肪酸の一つである酪酸が、HDAC の阻害を介して EBV の再活性化を誘導することが示された。歯周病患者の唾液中には歯周病原菌が多く存在するため、歯周病原菌が産生した唾液中の酪酸が EBV を再活性化する可能性がある。しかしこれまでに、唾液中の短鎖脂肪酸と EBV 再活性化に関する報告は見当たらない。

そこで本研究では、歯周病患者と健常者の唾液中の短鎖脂肪酸濃度を測定すると共に、唾液が EBV を再活性化するか否かを検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. 歯周病患者唾液中の酪酸、プロピオン酸、及び酢酸濃度は、健常者の唾液中の濃度と比較してそれぞれ、33.3 倍、3.3 倍、及び 2.4 倍と有意に高かった。
2. イソ吉草酸とイソ酪酸の濃度は健常者と歯周病患者ともに 0.01~0.03 mM と低い値を示し、両者の間に有意差は認められなかった。
3. EBV 潜伏感染 B 細胞である Daudi 細胞を用いた実験において、歯周病患者の唾液は BZLF1 の発現を転写レベルで誘導した。また、BZLF1 発現量は唾液中の酪酸濃度との間のみ有意な相関関係があることが認められた。
4. 歯周病患者の唾液と酪酸は BZLF1 がコードする蛋白質である ZEBRA の発現を誘導した。
5. 歯周病患者の唾液と酪酸はヒストン H3 のアセチル化を促進した。

以上の結果から、歯周病患者の唾液中の酪酸は、エピジェネティック制御を介して BZLF1 の発現を誘導することが明らかとなり、歯周病が EBV 再活性化のリスク因子となり得ることが示唆された。本研究の成果は、歯周病のみならず上咽頭癌やバーキットリンパ腫などの発症機序を解明するうえでも重要な基礎的知見を提示しており、歯周病学ならびに口腔外科学分野の発展に寄与すると考えられる。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 2 年 3 月 1 1 日