

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 隆 太

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Intratracheal administration of *Fusobacterium nucleatum* worsens elastase-induced emphysema in mice

(*Fusobacterium nucleatum* の気管内投与はマウスのエラスターゼ誘導肺気腫を悪化させる)

審査委員：(主査) 教授 佐藤 秀一

(副査) 教授 米原 啓之

教授 今井 健一

教授 鈴木 直人

歯周病の発症と進展には、バイオフィルムに生息する口腔細菌が複合的に関与しているが、その中でも主要な歯周病原菌の一つである *Fusobacterium nucleatum* は、口腔衛生状態が不良な者や慢性歯周炎患者の口腔内から高頻度に分離される。歯周病は、歯を喪失する最も大きな要因になるだけでなく、糖尿病、動脈硬化および呼吸器疾患など、さまざまな全身疾患の誘因としても注目されている。特に肺炎や慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）などの呼吸器疾患は、多くの臨床研究により歯周病との関連が報告されている。COPD は、これまで慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた疾患の総称であり、近年 COPD による死亡者数が増加している。現在では世界の死因第3位となっており、世界的にその対策が喫緊の課題となっている。COPD は、細菌やウイルス感染をきっかけに増悪し、症状やQOLを悪化させる。COPD 増悪時は、肺への炎症細胞浸潤、炎症性サイトカインや肺胞破壊因子（マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）など）の産生誘導および粘液の過剰分泌、さらには肺気腫が進行する。増悪を繰り返すことで呼吸機能が低下し、生命予後が悪化することから、COPD の増悪を予防することは重要である。これまでの臨床研究により、COPD 増悪患者の喀痰では *F. nucleatum* に対する抗体価が顕著に上昇しているのみならず、重症 COPD 患者の喀痰では *Fusobacterium* 属の細菌数が多く検出されることも示されている。したがって、*F. nucleatum* が COPD の増悪に影響を及ぼしていると考えられるものの、その分子基盤は不明である。

そこで本研究では、エラスターゼ誘導肺気腫モデルマウスを用いて、*F. nucleatum* の気管内投与が COPD の増悪にどのような影響を及ぼすのかを検討した。

その結果、以下の知見を得た。

1. *F. nucleatum* 投与群では気管支肺胞洗浄液中の総細胞数、マクロファージ数、リンパ球数、および好中球数が増加していた。
2. *F. nucleatum* の投与により TNF- α と肺胞破壊因子である MMP12 の遺伝子発現が強く誘導された。
3. *F. nucleatum* 投与群では平均肺胞間距離が顕著に増加しており、肺胞腔の拡大を認めた。
4. *F. nucleatum* 投与群では、他の群に比べ杯細胞の数とムチンの過剰産生を認めた。

以上の結果から、肺気腫モデルマウスへの *F. nucleatum* 気管内投与は、肺胞腔を拡大させるのみならず、ムチンの過剰産生も促進することが明らかとなり、*F. nucleatum* の誤嚥が COPD を増悪させることが示唆された。本研究の成果は、口腔の健康状態と COPD 増悪との関連を解明する上で重要な基礎的知見を提示しており、医科歯科連携の推進ならびに歯周病学、口腔外科学の発展に寄与するものと考えられた。

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4年3月10日