

## 論文の内容の要旨

氏名：村 上 尚 希

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Involvement of butyric acid in periodontal nociception in *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis

(ポルフィロモナスジンジバリス誘発性歯周炎の歯周組織の侵害受容における酪酸の関与)

歯周病はプラークに存在する様々な細菌感染に起因した慢性炎症性疾患であり、歯槽骨などの歯周組織の進行性破壊を惹き起こす。多くの炎症性疾患は疼痛を伴って進行するが、歯周病は明らかな疼痛を伴わず進行することが多い。そのため、歯周炎患者の多くは歯周炎の進行を自覚せず、このことは歯周炎の診断と治療の遅れによる重度の歯周組織破壊につながる。しかし、なぜ歯周炎は疼痛を伴わず歯周組織の破壊が進行するのかは未だ十分に解明されていない。歯周プラークに存在する歯周病原細菌の一種である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は、短鎖脂肪酸である酪酸 (butyric acid: BA) を産生することが知られている。BA はマトリックスメタロプロテナーゼの産生増加や免疫細胞の活性化の抑制を介して、歯周病の進行を促進する。さらに、BA の受容体であるオーファン G タンパク質共役型受容体 41 (orphan G protein-coupled receptor 41: GPR41) が一次感覚ニューロンで発現していることが報告されていることから、歯周組織の求心性神経終末における GPR41 を介した BA シグナルが、歯周炎発症時の歯周組織の痛覚変調に関与する可能性がある。そこで本研究では、*P. gingivalis* の歯周組織への播種による歯周炎モデルマウスを用いて、歯周炎に伴う歯周組織の機械侵害受容に対する求心性神経終末での BA シグナルの関与について検討することを目的とした。

本実験には7週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用いた。麻酔下にて5-0 絹糸を上顎右側第二臼歯の歯頸部に結紮後0, 1 および2日目に、結紮糸へ *P. gingivalis* を播種した群を *P. gingivalis*-L 群とし、結紮および *P. gingivalis* の播種を行わなかった群をコントロール群とした。また、上顎右側第二臼歯の歯頸部の歯肉組織に完全フロイントアジュバント (complete Freund's adjuvant: CFA) を投与した群を CFA 群とした。あらかじめ規定された麻酔深度で上顎右側第二臼歯の歯頸部の歯肉組織にデジタルフォンプライフィラメントを用いて機械刺激を加え、頭部引っ込み反射閾値 (mechanical head withdrawal threshold: MHWT) を測定した。結紮後、*P. gingivalis*-L 群の MHWT は変化せず、コントロール群と有意差を認めなかった。一方、CFA 群の MHWT は、CFA 投与後2日目に *P. gingivalis*-L 群およびコントロール群と比較して有意に低下し、その低下は14日目まで継続した。次に、上顎右側第二臼歯の歯頸部歯肉組織に投射する三叉神経節 (trigeminal ganglion: TG) ニューロンにおける GPR41 発現を免疫組織化学的に解析した。*P. gingivalis*-L 群における GPR41 陽性歯肉組織投射 TG ニューロン数は、結紮後2日目において CFA 群またはコントロール群と比較し有意に多かった。また、結紮後2日目の、*P. gingivalis*-L 群およびコントロール群の歯周組織における BA 量を高速液体クロマトグラフィーにて定量したところ、*P. gingivalis*-L 群の BA 量は、コントロール群よりも有意に高かった。

MHWT に対する BA および GPR41 アンタゴニストである3-ヒドロキシ酪酸 (hydroxy butyric acid: HA) の影響について、歯肉組織に直接両試薬を投与して検討したところ、BA 投与は *P. gingivalis*-L 群の歯肉組織の MHWT を変化させなかったが、CFA 群における MHWT 低下を抑制した。HA 投与は、*P. gingivalis*-L 群の MHWT を低下させたが、CFA 群における MHWT 低下に影響を与えなかった。更に、侵害機械受容に重要であると考えられる P2X<sub>3</sub> 受容体の関与を検討するために、歯頸部歯肉組織に投射する TG ニューロンにおける P2X<sub>3</sub> 受容体の発現を免疫組織化学的に解析した。*P. gingivalis*-L 群の P2X<sub>3</sub> 陽性 TG ニューロン数は、結紮後2日目においてコントロール群と比較し少ないことが分かった。

以上より、*P. gingivalis* から放出される BA が歯周組織投射 TG ニューロンの GPR41 に結合し、そのシグナルを介して TG ニューロンにおける炎症性 P2X<sub>3</sub> 受容体発現増強を抑制することにより、歯周炎の歯周組織の侵害受容を調節していることが示唆された。