

論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：(主 査) 教授 浅 野 正 岳

(副 査) 教授 佐 藤 秀 一

教授 篠 田 雅 路

教授 武 市 収

歯周病はプラークの中の様々な細菌の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。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 は歯周病の進行を促進し、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、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。

実験には7週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用いた。麻酔下で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。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フ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。次に、免疫組織化学的解析、歯周組織における BA の高速液体クロマトグラフィーによる定量を行った。

その結果、以下の結論を得た。

1. *P. gingivalis*-L 群の MHWT は、コントロール群と有意差を認めなかった。一方 CFA 群では、2日目から14日目まで *P. gingivalis*-L 群およびコントロール群と比較して有意な低下を認めた。
2. *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。
3. *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
4. BA の歯肉組織への直接投与により *P. gingivalis*-L 群の MHWT に変化はなかったが、CFA 群において MHWT の低下を抑制した。
5. GPR41 アンタゴニストである3-ヒドロキシ酪酸の歯肉組織への直接投与により *P. gingivalis*-L 群の MHWT を低下させたが、CFA 群における MHWT 低下には影響を与えなかった。
6. *P. gingivalis*-L 群の P2X₃ 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 P2X₃ 受容体発現増強を抑制することにより、歯周炎における歯周組織の侵害受容を調節していることが示唆された。これらの結果は、歯周病学ならびに関連歯科分野に寄与することが大である。

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4年3月10日