

## シンポジウム 2-5

## 口腔内短鎖脂肪酸の歯周病と全身疾患へ及ぼす影響

○落合邦康<sup>1,2</sup>, 今井健一<sup>1,2</sup>, 落合(栗田)智子<sup>3</sup><sup>1</sup> 日本大学歯学部・細菌学, <sup>2</sup> 総合歯学研究所・生体防御部門<sup>3</sup> 日本大学松戸歯学部・感染免疫学

近年、慢性炎症性疾患・歯周病がさまざまな全身疾患の誘因となる可能性が各方面で研究・報告されている。歯周病は、一群の嫌気性グラム陰性桿菌によって起こる感染症で、発症には生体側の因子が深く関わっている。

演者らは、嫌気性歯周病原菌が下部消化管内嫌気性菌に匹敵する大量の短鎖脂肪酸（SCFA）を産生することに着目し、SCFAが歯周組織および微生物に及ぼす影響について一連の報告を行ってきた。すなわち：i) SCFA、特に酪酸は、正常口腔プラーク主要構成菌であるGram陽性球菌の発育を阻害し、プラーク蓄積に関与する *Actinomyces* の発育を著しく促進する。その biofilm 形成関連 HSP 遺伝子の発現が促進され、病原性プラークへの遷移を誘導する；ii) その結果、嫌気性歯周病原菌の増殖が“容認される環境”が整い、細菌が増殖し、組織破壊が起こる；iii) 組織内に浸潤した SCFA は、腸管粘膜とは異なり、歯周組織内に停滞・蓄積する；iv) 組織内に蓄積した SCFA は各種免疫担当細胞にアポトーシスを誘導するが、この作用は酪酸が最も顕著であった；v) リンパ球のアポトーシスによりサイトカイン産生性に変化が生じ、歯周局所免疫応答の低下と共に感染が進行する；vi) 組織内濃度が上昇した酪酸は、そのエピジェネティック制御により潜伏感染状 HIV の転写を促進する。この作用は歯周病により上昇した血中 TNF- $\alpha$  との相乗作用により促進され、HIV 感染者は重度の歯周病により AIDS を発症する可能性が示唆される；vii) 成人の90%以上が不顕性感染している Epstein-Barr virus は、再活性化により各種リンパ腫や上咽頭がんなどの原因となることが知られている。酪酸により環状クロマチン構造の EBV ゲノム DNA の転写が促進される。歯周病により種々のがん、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスや関節リュウマチなどの自己免疫疾患、難治性全身疾患の発症が促進される可能性がある；viii) 酪酸により口腔ガン細胞の上皮・間葉移行や浸潤に関与する糖タンパク遺伝子発現が著しく促進されることから、歯周病は口腔ガンの進展・転移にも関与する可能性が考えられる。これらの結果は、歯周病や歯周病原菌が新たな全身疾患の誘因となる可能性を示唆している。

膨大な腸内細菌業の研究により、SCFA は生体にとって有益で重要な物質であることは間違いない。しかし、歯周病研究で得られた結果は、SCFA がその濃度や組織の特性により、為害作用も含め、生体にさまざまな影響を与えている可能性を示唆している。内因性感染症や自己免疫疾患研究において、共生細菌体が宿主に及ぼす直接的影響を研究することは必須であるが、同時に、新たな視点から SCFA などの代謝産物を検討することも極めて有意義であると考えられる。

## Periodontopathic bacteria-produced butyric acid: effects on periodontal and systemic diseases

○ Kuniyasu Ochiai<sup>1, 2</sup>, Kenichi Imai<sup>1, 2</sup>, Tomoko Kurita-Ochiai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Microbiology, Nihon University School of Dentistry

<sup>2</sup>Division of Immunology and Pathology, Dental Research Center, Nihon University

<sup>3</sup>Microbiology and Immunology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

Periodontopathic-bacteria produce high concentrations of short-chain fatty acids (SCFA), like butyric acid, in their culture supernatant. Butyric acid is an extracellular metabolite that induces apoptosis in neutrophils, T-cells and macrophages; and exerts immunomodulatory properties and microbial transition in dental plaque.

AIDS progression is associated with severe periodontitis development. One of our main focus is to examine whether periodontopathic-bacteria infection could facilitate viral progression by reactivating latent viral infections, such as HIV-1 and EBV. With regards to HIV-1, hyperacetylation of histone proteins by histone deacetylase (HDACs) is involved in maintaining of HIV-1 latency which represses HIV-1 proviral DNA-transcription. We demonstrated that *P. gingivalis*-culture supernatant, which contained butyric acid, acts as a potent HDAC inhibitor as it appears to induce histone acetylation which eventually leads HIV reactivation in latently infected cells. With regards to the EBV, the EBV BZLF1 gene product, ZEBRA, is a master regulator in the transition from latency to the lytic replication cycle in latently infected B cells. We established that *P. gingivalis*-culture supernatant inhibited HDACs, thus, increasing histone acetylation and BZLF1 transcriptional activity.

Overall of our results would suggest that periodontal disease could act as a risk-factor for viral infectious disease-reactivation in latently infected individuals. Moreover, these findings suggest that butyric acid-producing intestinal bacteria may be involved in accelerating viral infection. More importantly, these findings would insinuate the importance of studying metabolic by-products, such as SCFA, that could affect microbial interactions and help elucidate the endogenous infection mechanism.