

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16943

研究課題名（和文）固形がん患者の歯周状態とがん免疫監視機構との関連性に関する検討

研究課題名（英文）Investigation of the relationship between periodontal status and cancer immune surveillance mechanisms in patients with solid tumours.

研究代表者

酒井 洋徳（Sakai, Hironori）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・助教

研究者番号：40402101

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：30人の癌患者：頭頸部（12名）、肺（5名）、大腸（4名）、膵臓（3名）、乳房（2名）、食道（2名）十二指腸（1名）、胆管（1名）のうち25名に歯周病を認めた。31名の非癌患者31名では17名に歯周病を認めた。以上より歯周病のない非癌患者（14名）歯周病のある非癌患者（17名）歯周病のない癌患者（5名）歯周病のある癌患者（25名）の4群に分けられ、多変量解析において、IL-6では癌の有無、癌患者では歯周病の有無が有意な影響を与えていた。T-regでは癌と歯周病の両方が末梢血内の割合に有意な影響を与えていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の報告において、歯周病患者ではがんの発生が多いことや歯周病を有する患者でがんの死亡率が高いことが報告されており、最近の報告では、歯周病を有する者は有しない者に比べて末梢血中の制御性T細胞（Treg）の数が有意に多いことが報告された。これらの報告から歯周病によりTregの増加などが誘導されることで免疫監視機能が低下し、がんの発生、増殖に関与している可能性があると考えられた。我々の行った研究でも、癌と歯周病の存在が相乗的に末梢血内のT-regとIL-6を増加させ、癌における免疫抑制と免疫回避の根本的な原因の1つである可能性が示唆され、歯周病の予防が癌発生を抑制させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：30 cancer patients: head and neck (12), lung (5), colon (4), pancreas (3), breast (2), oesophagus (2) duodenum (1), bile duct (1) 25 patients had periodontal disease In 31 non-cancer patients 17 patients had periodontal disease These patients were divided into four groups: non-cancer patients without periodontal disease (14), non-cancer patients with periodontal disease (17), cancer patients without periodontal disease (5) and cancer patients with periodontal disease (25). In multivariate analysis, the presence of cancer in IL-6 and periodontal disease in cancer patients had a significant effect. in T-reg, both cancer and periodontal disease had a significant effect on the proportion in the peripheral blood.

研究分野：口腔がん

キーワード：歯周病 免疫監視機構 制御性T細胞 サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

過去の報告において、歯周病患者ではがんの発生が多いことや歯周病を有する患者でがんの死亡率が高いことが報告されており、最近の報告では、歯周病を有する者は有しない者に比べて末梢血中の制御性T細胞(Treg)の数が有意に多いことが報告された。これらの報告から歯周病によりTregの増加などが誘導されることで免疫監視機能が低下し、がんの発生、増殖に関与している可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

歯周病患者は制御性T細胞(Treg)の増加により免疫監視機構が抑制状態にあると想定され、固形がんの発生・増殖に影響を及ぼしているという事を明らかにすること。

3. 研究の方法

対象は2018年11月から2020年3月に信州大学医学部附属病院口腔管理センターならびに相澤病院口腔病センターを受診した、癌患者30名、非癌患者31名。歯周病の評価は「標準的な成人歯科検診プログラム・保健指導マニュアル」(日本歯科医師会)および「歯周病献身マニュアル2015」(厚生労働省)に則り行った。また、末梢血からフローサイトメトリー解析並びに、IL-6, VEGF, TGF- β 1, CCL22濃度解析を行った。統計解析はPCソフト(JMPv13.2, SAS Inc., NC, USA)を用いて、Pearson検定、Wilcoxon検定、Pearsonの相関係数、Spearmanの順位別相関係数、TukeyのHSD検定、Steel-Dwass検定、および多変量回帰分析などを行い、P値<0.5を有意とした。

4. 研究成果

30人の癌患者:頭頸部(12名)、肺(5名)、大腸(4名)、膵臓(3名)、乳房(2名)、食道(2名)十二指腸(1名)、胆管(1名)のうち25名に歯周病を認めた。31名の非癌患者31名では17名に歯周病を認めた。以上より歯周病のない非癌患者(14名)歯周病のある非癌患者(17名)歯周病のない癌患者(5名)歯周病のある癌患者(25名)の4群に分けられ、多変量解析において、IL-6では癌の有無、癌患者では歯周病の有無が有意な影響を与えていた。T-regでは癌と歯周病の両方が末梢血内の割合に有意な影響を与えていた。歯周病の管理を行う事により口腔がんの発生・増殖を抑制できる可能性が考えられ、今後の口腔がんの予防には口腔衛生管理が重要となると考えられる。

これらの研修成果を第76回日本口腔科学会学術集会で口演し、またScientific Reportsに「Presence of periodontitis may synergistically contribute to cancer progression via Treg and IL-6」として発表した。今回は歯周病があることが口腔がんの発生・増殖に関係し、口腔衛生管理を行う事がその予防につながる事を示した。先行研究では、歯周病と消化器がんの関連につき「A retrospective analysis of the prevalence of dental diseases in patients with digestive system cancers: Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(13):e14771.」を行っているが、今後は、今回の研究では少なかった他の臓器の癌患者で更なる症例の積み上げを行い、発表を行っていきたい。

癌は世界的にみても臓器別の発症率が異なり、口腔がんに関しても、国内の全癌の30%を占める地域もある。口腔がんは生活習慣や嗜好品による影響も大きな発生母地ではあるが、今回の研究結果で示された歯周病の管理が、口腔がんの予防に対し有用である事を世界的にも発信を続け、また現状で明らかである消化器がんの発生予防にも寄与できるように活動を継続していく予定である。

口腔衛生管理は癌の発生予防に寄与するのみでなく、周術期口腔機能管理（口腔ケア）として行う口腔衛生管理は、脳血管疾患や整形外科疾患、手術を要する多くの外科疾患に対して術後肺炎の発症率や創部感染率を減少させる事も明らかになってきている。「Management of odontogenic foci of infection (dental caries, periodontal disease and odontogenic infections) in the oral functional management of patients receiving cancer treatments: Guidelines based on a systematic review : Hiroshi Kuritaら Oral Science International 21(2)161-180.2024」

以上のことより、口腔内の慢性炎症巣である歯周病管理の重要性を、更なる症例の積み上げを行うとともに発信していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kajihara R, Sakai H, Han Y, Amari K, Kawamoto M, Hakoyama Y, Nagashio S, Yamada SI, Sanjo H, Kurita H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Presence of periodontitis may synergistically contribute to cancer progression via Treg and IL-6.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-15690-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 酒井洋徳、梶原 稜、川本 真貴子、甘利景、箱山友祐 吉村伸彦、長汐沙千穂、近藤英司、山田慎一、栗田浩
2. 発表標題 固形がん患者の歯周状態と がん免疫監視機構との関連性に関する検討
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------