

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659150

研究課題名（和文） NASH 発症のリスクファクターとしての歯周病菌とその検出の意義

研究課題名（英文） Periodontal bacteria as one of the risk factors for developing of Non-alcoholic steato-hepatitis (NASH)

研究代表者

阿部 泰伸 (ABE YASUNOBU)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：10347312

研究成果の概要（和文）：

本研究は、NASH 患者唾液から歯周病菌を高感度に検出することにより、NASH 発症における歯周病菌の関与を明らかにし、歯周病菌感染が NASH 発症のリスクファクターとなりうるかどうかを検討した。健常対照 60 人、NAFLD 患者 48 人、NASH 患者 102 人の唾液を解析したところ歯周病菌の一種 *P. gingivalis* の有菌率が健常人に比べ NAFLD で有意に高かった (46.7% vs 21.7% OR=3.16)、さらに NASH では健常対照に比べさらに有意に多かった (52%, OR=3.91)。NASH 患者では高病原性の *P. gingivalis* である II 型が有意に多かった。異常の結果は BMC Gastroenterology にて報告した。

研究成果の概要（英文）：

The detection frequency of *P. gingivalis* in NAFLD patients was significantly higher than that in the non-NAFLD control subjects (46.7% vs. 21.7%, odds ratio: 3.16). In addition, the detection frequency of *P. gingivalis* in NASH patients was markedly higher than that in the non-NAFLD subjects (52.0%, odds ratio: 3.91). Most of the *P. gingivalis* fimbria detected in the NAFLD patients was of invasive genotypes, especially type II (50.0%). Infection of type II *P. gingivalis* on NAFLD model of mice accelerated the NAFLD progression. The non-surgical periodontal treatments on NAFLD patients carried out for 3 months ameliorated the liver function parameters, such as the serum levels of AST and ALT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	0	1,800,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	330,000	3,230,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：消化器内科・肝臓

キーワード：歯周病、非アルコール性脂肪肝炎

1. 研究開始当初の背景

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) はアルコール非依存性に発症する脂肪蓄積性の肝炎であり、近年、患者数が増加している。

その発症には脂肪の過剰蓄積による 1st Hit とその後の炎症・繊維化を引き起こす 2nd Hit により NASH 病変が完成すると考えられている。しかしながら 1st Hit や 2nd Hit のリ

スクとなる因子については不明な点も多い。一方、Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis)などに代表される歯周病菌は、口腔内の歯周病を引き起こすことが知られている。さらに近年では、糖尿病、心血管系疾患、リウマチなど様々な全身性疾患と関わりがあることが指摘されている。しかしながら NASH をはじめとする肝疾患における関与についての研究は殆どなされていない。我々はこれまでに研究分担者である大阪大学歯学部和田らとともに歯周病の原因菌である P. gingivalis が血管平滑筋の増殖と肥厚性の動脈硬化を引き起こすことを証明している。さらに予備的な動物実験の結果から、ある条件下で血管内に投与された歯周病菌が肝臓に取り込まれることを見出した。これらの学術的背景を元にして少数の患者唾液サンプルを分析したところ、歯周病菌が高頻度に検出された。これが本研究の着想にいたった経緯である。

2. 研究の目的

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) はアルコール非依存性に発症する脂肪蓄積性の肝炎であり、近年、患者数が増加しているが、その発症には不明な点も多い。一方、歯周病菌は歯周病を引き起こすだけでなく、糖尿病、心血管系疾患、切迫性流産、など様々な全身性疾患と関わりがあることが指摘されているが、NASH との関連性についての報告はこれまでに全く無い。本研究は、NASH 患者唾液から歯周病菌を高感度に検出することにより、NASH 発症における歯周病菌の関与を明らかにし、歯周病菌感染が NASH 発症のリスクファクターとなりうるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

本研究は、1) 唾液サンプルを用いて NASH 患者の歯周病菌感染率が一般の健常人より高頻度であるかどうか、2) 患者から検出される歯周病菌の種類とタイプ、すなわち高病原性であるかどうか、3) 歯周病菌以外のようなファクターが加わったときに発症のオッズ比が高まるか、までを検討する計画である。実際の研究計画は平成 22 年度は NASH 患者および正常健常人から唾液サンプルを採取し、その解析を主として行う。これにより患者と健常人との間に感染率に明らかな差があるかどうかを検討する。また、次年度以降は NASH 患者の歯周病菌の種類とタイプを解析し、高病原性のタイプを明らかにする。

4. 研究成果

健常対照 60 人、NAFLD 患者 48 人、NASH 患者 102 人の唾液を解析したところ歯周病菌の一種 Porphyromonas gingivalis (P.

gingivalis) の有菌率が健常人に比べ NAFLD で有意に高かった (46.7% vs 21.7% OR=3.16)、さらに NASH では健常対照に比べさらに有意に高かった (52%, OR=3.91)。NASH 患者では高病原性の P. gingivalis である II 型が有意に高かった。異常の結果は BMC Gastroenterology にて報告した。本結果は近年先進国で虫歯は減少するものの固いものを食べなくなった結果増加してきている歯周病、特に高病原性の歯周病と NASH との相関を示した初めての報告であり、我が国においても各全国版の新聞紙上に掲載され国民の関心が高いことがうかがえた。本結果はわが国増加の一途をたどる本疾患の治療予防に関して口腔内衛生が非常に重要であることを示唆し、今後の予防治療対策に重要な知見を提示するもとを考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

1: Kobayashi N, Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Shimamura T, Iida H, Endo H, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Shibata W, Abe Y, Inamori M, Kirikoshi H, Saito S, Maeda S, Nakajima A, Kubota K. Imaging findings of pancreatic cystic lesions in von hippel-lindau disease. Intern Med. 2012; 51(11):1301-7.

2: Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K, Tomeno W, Sakai E, Yamada E, Tanida E, Akiyama T, Watanabe S, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawaguchi M, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Risk Factors for Colonic Diverticular Hemorrhage: Japanese Multicenter Study. Digestion. 2012 30; 85(4):261-265.

3: Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. BMC Gastroenterol. 2012 Mar 26;12:25.

4: Iida H, Kato S, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Early effects of oral administration of omeprazole and

- roxatidine on intragastric pH. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012 Jan;13(1):29-34.
- 5: Iida H, Endo H, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Hosono K, Nonaka T, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. A New Non-Invasive Modality for Recording Sequential Images and the pH of the Small Bowel. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):413-4.
- 6: Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Feb 16;12:16.
- 7: Kawakami Y, Takahashi H, Kato S, Uchiyama T, Mawatari H, Iida H, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Effective treatment for duodenal variceal bleeding using endoscopic ligation. *Hepatogastroenterology*. 2011 ;58(112):2024-5.
- 8: Sakamoto Y, Sekino Y, Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Sakai E, Iida H, Hosono K, Endo H, Nonaka T, Ikeda T, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Goto A, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Mosapride accelerates the delayed gastric emptying of high-viscosity liquids: a crossover study using continuous real-time C breath test (BreathID System). *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(4):395-401.
- 9: Sekino Y, Imajo K, Sakai E, Uchiyama T, Iida H, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Saito S, Maeda S, Gotoh E, Takihata M, Terauchi Y, Nakajima A, Inamori M. Time-course of changes of visceral fat area, liver volume and liver fat area during intragastric balloon therapy in Japanese super-obese patients. *Intern Med*. 2011;50(21):2449-55.
- 10: Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Imajo K, Yanagisawa S, Shiba T, Sakaguchi T, Atsukawa K, Takahashi H, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Tokoro C, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Effects of Histamine-2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors on the Rate of Gastric Emptying: A Crossover Study Using a Continuous Real-Time C Breath Test (BreathID System). *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 ;17(3):287-93.
- 11: Tokoro C, Inamori M, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Takahashi H, Koide T, Yasuzaki H, Goto A, Abe Y, Kawana I, Nakajima A, Maeda S, Oshiro H, Inayama Y. Localized primary AL amyloidosis of the colon without other GI involvement. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):925-6;discussion 927.
- 12: Sekino Y, Inamori M, Hirai M, Suzuki K, Tsuzawa K, Akimoto K, Takahata A, Fujisawa N, Saito K, Tsunemi A, Tanaka M, Iida H, Sakamoto Y, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Nakajima A, Maeda S, Koyama S. Solitary Peutz-Jeghers type hamartomatous polyps in the duodenum are not always associated with a low risk of cancer: two case reports. *J Med Case Rep*. 2011 Jun 27;5:240.
- 13: Sakamoto Y, Kato S, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Iida H, Hosono K, Endo H, Fujita K, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Effects of domperidone on gastric emptying: a crossover study using a continuous real-time ¹³C breath test (BreathID system). *Hepatogastroenterology*. 2011 ;58(106):637-41.
- 14: Fujisawa N, Inamori M, Sekino Y, Akimoto K, Iida H, Takahata A, Endo H, Hosono K, Sakamoto Y, Akiyama T, Koide T, Tokoro C, Takahashi H, Saito K, Abe Y, Nakamura A, Kubota K, Saito S, Koyama S, Nakajima A. Risk factors for mortality in patients with Mallory-Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:417-20.
- 15: Sakamoto Y, Kato S, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Iida H, Hosono K, Endo H, Fujita K, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kubota K, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Change of gastric emptying with chewing gum: evaluation using a continuous real-time C breath test (BreathID system). *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 ;17(2):174-9.
- 16: Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of

Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. J Gastroenterol. 2011;46(7):894-905.

17: Tokoro C, Inamori M, Koide T, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Endo H, Hosono K, Takahashi H, Yoneda M, Yasuzaki H, Ogawa M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Kawana I, Nakajima A, Maeda S, Matsuda R, Takahashi D. Influence of pretreatment with H2 receptor antagonists on the cure rates of Helicobacter pylori eradication. Med Sci Monit. 2011 May;17(5):CR235-40.

18: Iida H, Inamori M, Uchiyama T, Endo H, Hosono K, Akiyama T, Sakamoto Y, Fujita K, Takahashi H, Yoneda M, Koide T, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Early effects of oral administration of lafutidine with peppermint oil, compared with lafutidine alone, on intragastric pH values. Hepatogastroenterology. 2011 ;58(105):235-8.

19: Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Yanagisawa S, Shiba T, Sahaguchi T, Atsukawa K, Takahashi H, Sekino Y, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Tokoro C, Abe Y, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Does postprandial itopride intake affect the rate of gastric emptying? A crossover study using the continuous real time 13C breath test (BreathID system). Hepatogastroenterology. 2011 ;58(105):224-8.

20: Hosono K, Endo H, Sakai E, Sekino Y, Uchiyama T, Watanabe S, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Abe Y, Inamori M, Kobayashi N, Kubota K, Nakajima A. Optimal approach for small bowel capsule endoscopy using polyethylene glycol and metoclopramide with the assistance of a real-time viewer. Digestion. 2011;84:119-25.

21: Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R, Kojima A, Naka S, Muranaka Y, Thura M, Nakajima A, Masuda K, Nakagawa I, Speziale P, Shimada N, Amano A, Kamisaki Y, Tanaka T, Umemura K, Ooshima T. The collagen-binding protein of Streptococcus mutans is involved in haemorrhagic stroke. Nat Commun. 2011;2:485.

22: Endo H, Hosono K, Uchiyama T, Sakai E, Sugiyama M, Takahashi H, Nakajima N, Wada K, Takeda K, Nakagama H, Nakajima A. Leptin acts as a growth factor for colorectal

tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. Gut. 2011 ;60(10):1363-71.

23: Nakano K, Wada K, Nomura R, Nemoto H, Inaba H, Kojima A, Naka S, Hokamura K, Mukai T, Nakajima A, Umemura K, Kamisaki Y, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Characterization of aortic aneurysms in cardiovascular disease patients harboring Porphyromonas gingivalis. Oral Dis. 2011; 17(4):370-8.

24: Tokoro C, Inamori M, Koide T, Iida H, Sakamoto Y, Endo H, Hosono K, Takahashi H, Yoneda M, Yasuzaki H, Ogawa M, Abe Y, Kubota K, Saito S, Kawana I, Matsuda R, Takahashi D, Nakajima A. Does pretreatment with proton pump inhibitors influence the eradication rate of Helicobacter pylori? Hepatogastroenterology. 2010 ;57:1645-9.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 泰伸 (ABE YASUNOBU)
横浜市立大学・医学部・助教
研究者番号：10347312

(2) 研究分担者

中島 淳 (NAKAJIMA ATSUSHI)
横浜市立大学・附属病院・教授
研究者番号：30326037
和田 孝一郎 (WADA KOICHIRO)
大阪大学・歯学研究科・准教授
研究者番号：90263467

(3) 連携研究者

該当者なし