

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08242

研究課題名(和文) 歯周病レッドコンプレックスとIgA腎症発症進展機序解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Relationship between red complex of periodontal bacteria and pathogenesis of IgA nephropathy and development of new therapy for IgA nephropathy based on this relationship

研究代表者

長澤 康行 (Nagasawa, Yasuyuki)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10379167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：IgA腎症患者の摘出扁桃において病原性の高いRedComplexに属する歯周病菌が有意に高く検出されることを見出した。また、この病原性の高い歯周病菌のひとつであるPorphyromonas gingivalisをマウスに経鼻投与することでIgA腎症特有の病変を惹起することを見出した。この一連の研究を原著として報告した。この病原性の高い歯周病菌よつな口腔内細菌が、IgA腎症を惹起するメカニズムに関して現在想定しうる仮説とそれを支持するエビデンスを総説としてまとめ、報告した。これらの結果は、口腔内の衛生状態を良い状態で維持することがIgA腎症患者の予後を良くすることに寄与すること示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgA腎症は、透析導入の2番目に多い原疾患である慢性糸球体腎炎のおよそ半分を占めている。その発症が30歳代を中心とするため、透析医療を含めて本人のQOLの低下と社会的医療費の負担は大きい。この疾患の発症進展に病原性の高い歯周病菌が関与していることが明らかになり、このことは社会的な意義も大きい。その点が評価され、一連の研究結果は兵庫医科大学のホームページで紹介され、され読売新聞の科学欄でも紹介された。また、この結果はオーラルケアがIgA腎症の予後を良くする可能性を示唆しており、従来にない視点での治療介入の可能性を明らかにしている。

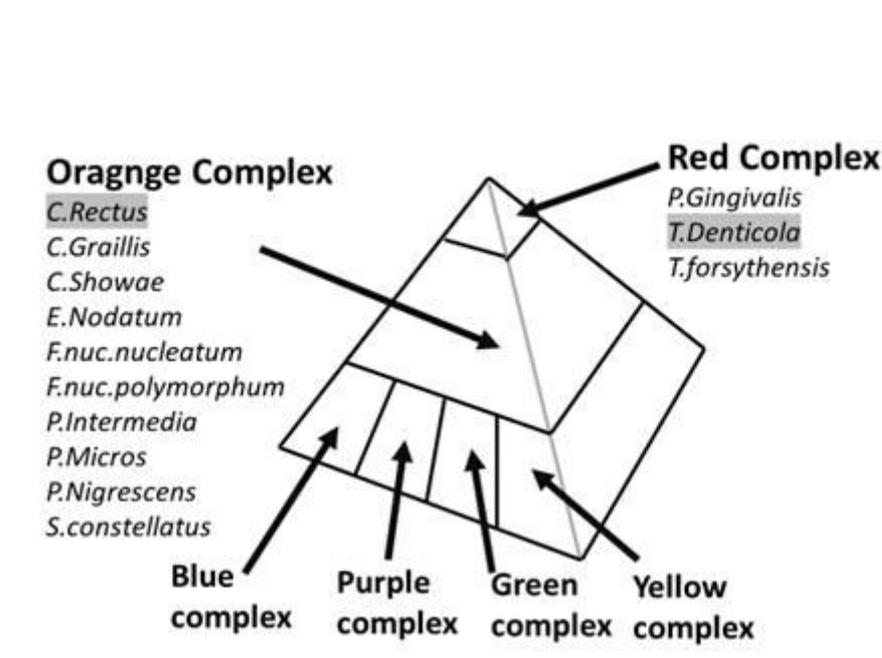
研究成果の概要(英文)：Red complex of periodontal bacteria in tonsils with IgA nephropathy patients were significantly more highly detected than in tonsils with chronic tonsillitis patients. Continuous nasal administration of Porphyromonas gingivalis, which is one of red complex periodontal bacteria could cause IgA nephropathy like kidney lesion in mice. We reported these results as original article (Nagasawa Y, et al Int J Mol Sci. 2021). And also considerable mechanisms how oral bacteria such as periodontal bacteria and cariogenic bacteria could cause the IgA nephropathy like kidney lesion were also reported as review article (Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Wato K, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. Title IgA Nephropathy and Oral Bacterial Species Related to Dental Caries and Periodontitis. Int J Mol Sci. 2022 Jan 10;23(2):725). These results indicate that oral healthcare might improve kidney prognosis in IgA nephropathy patients.

研究分野：Nephrology

キーワード：IgA nephropathy periodontal bacteria Porphyromonas gingivalis red complex oral bacteria

1. 研究開始当初の背景

我々は、IgA 腎症患者の扁桃に *Treponema denticola* と *Campylobacter rectus* が有意に存在し、この二つの菌の存在が扁桃摘出およびステロイドパルス療法による治療感受性と強く関連していることを見出している。また、この *Treponema denticola* による歯周病菌感染 IgA 腎症発症モデルマウスを確立している。この *Treponema denticola* は、歯周病菌の病原性の最も強いレッドコンプレックスに属し(下図)、*Campylobacter rectus* はその次に病原性が強いオレンジコンプレックスに属する。病原性が高い歯周病菌は、他にも複数あり、これらと IgA 腎症の関連は不明である。これらの歯周病菌を網羅的に検討し IgA 腎症との関りを明らかにする。さらに本研究では、関与の明らかになった歯周病菌について投与実験を行い、感染発症モデルマウスの確立を行い、すでに確立した *Treponema denticola* 感染モデルマウスと共に用いて歯周病菌をターゲットとした IgA 腎症の治療法の確立と共に治療の新たなバイオマーカーの開発を目指す。



2. 研究の目的

本研究では、IgA 腎症患者の扁桃及び唾液サンプルを用いて、病原性の強いレッドコンプレックス・オレンジコンプレックスに属する歯周病菌に存在について網羅的に検討を行う。さらに、これらで有意な存在が確認された歯周病菌については、マウスに経鼻投与することで IgA 腎症の発症を確認して、歯周病菌感染による IgA 腎症発症モデルマウスの作製を行う。また、歯周病菌の口腔内と扁桃における存在分布を比較することで、歯周病菌に対する口腔内免疫応答における扁桃の関与も明らかにしていく。扁桃における免疫応答関連遺伝子の発現も検討し、これらの歯周病菌や IgA 腎症の臨床的背景との関連も検討していく。これらの歯周病菌による IgA 腎症発症モデルマウスを確立した後、扁桃での免疫応答を押えることが治療ターゲットとなるという観点での新たな治療法の確立も行っていく。

これらを通して、本研究では IgA 腎症の発症における細菌叢としての歯周病菌の関与を明らかにし、それによって惹起される口腔内免疫応答をターゲットとして新規治療法の確立を行っていく。

3. 研究の方法

(a) 扁桃における歯周病菌のレッドコンプレックスおよびオレンジコンプレックス網羅的な検討 現在までに 120 名の扁桃サンプルが集まっており、IgA 腎症患者が 1/3

程度を占めている。このサンプルを用いて、病原性の高い歯周病菌を網羅的に検討を行う。

(b)扁桃の歯周病菌の存在と口腔内の存在の一致率の検討 現在までに扁桃と唾液のセットとして得ているサンプルは20名ほど集まっている。予備的にいくつかの歯周病菌の一致率の検討を行っている。*P. Gingivalis*については、一致する患者と一致しない患者が存在する。一致する場合、多くが繊毛のサブタイプまで一致しており、口腔内から扁桃への歯周病菌の感染の伝播・定着が予想されている。症例と検討する菌の範囲を拡張し検討を進める。

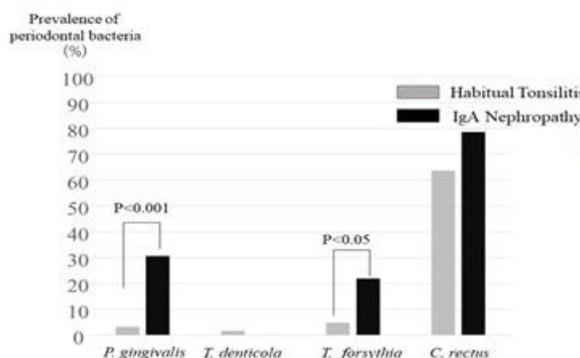
(c)扁桃で有意に検出された菌における繊毛などの病原性のより強い存在についての検討 *P. Gingivalis*については、繊毛のFimタイプが6種類あり、その種類によって病原性が異なることが知られている。この繊毛のサブタイプについて検討を進め、すでに従来病原性が弱いとされるI, III, V型はほぼ検出されることが無く、病原性が強いとされるII型が多いことを見出している。さらに通常はほぼ検出されないUntypeableが非常に多く、Untypeableに分類される特殊な繊毛の存在が示唆されている。今後、IgA腎症に感染率が高い歯周病菌が検出された場合は、さらに詳細な検討を行う。

(d)扁桃に有意に検出された歯周病菌を投与することで歯周病菌感染によるIgA腎症発症モデルマウスの樹立 すでに*Treponema denticola*経鼻投与でIgAの沈着を惹起することが出来ることは見出しているが、*P. Gingivalis*についても経鼻投与でIgA腎症を発症するモデルマウスの樹立を目指す。

4. 研究成果

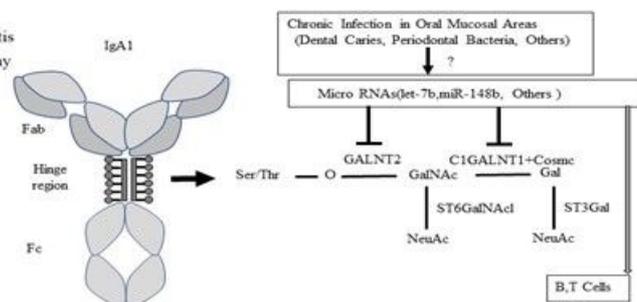
IgA腎症患者の摘出扁桃において病原性の高いRedComplexに属する歯周病菌が有意に高く検出されることを見出した(下図)。また、この病原性の高い歯周病菌のひとつである*Porphyromonas gingivalis*をマウスに経鼻投与することでIgA腎症特有の病変を惹起することを見出した。この一連の研究を原著として報告した(Nagasawa Y, et al Int J Mol Sci. 2021)。この病原性の高い歯周病菌ような口腔内細菌が、IgA腎症を惹起するメカニズムに関して現在想定しうる仮説とそれを支持するエビデンスを総説としてまとめ報告した(下図)(Nagasawa Y, et al IgA Nephropathy and Oral Bacterial Species Related to Dental Caries and Periodontitis. Int J Mol Sci. 2022 Jan 10;23(2):725)。これらの結果は、口腔内の衛生状態を良い状態で維持することがIgA腎症患者の予後を良くすることに寄与すること示唆している。

扁桃における歯周病菌レッドコンプレックスのIgA腎症患者と習慣性扁桃炎患者との比較



(Nagasawa-Y, Nomura-R, et al, IJMS, 2022)

歯周病菌など口腔領域粘膜感染刺激により、糖鎖異常IgAが産生される想定されるメカニズム



(Nagasawa-Y, Misaki-T, et al, IJMS, 2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Nomura R, Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Okunaka M, Watanabe M, Tsuzuki K, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 111
2. 論文標題 Distribution of periodontopathic bacterial species between saliva and tonsils.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 719-727
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-022-00776-8.	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 -
1. 著者名 Naka S, Matsuoka D, Goto K, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Nomura R, Nakano K, Matsumoto-Nakano M	4. 巻 12
2. 論文標題 Cnm of Streptococcus mutans is important for cell surface structure and membrane permeability	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol.	6. 最初と最後の頁 994014
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2022.994014.	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 -
1. 著者名 Iijima H, Tada T, Hashimoto M, Nishimura T, Kiriki M, Higashiura A, Iwasaki A, Honda M, Nagasawa Y, Yamakado K	4. 巻 50(1)
2. 論文標題 Utility of ultrasonography for predicting indications for tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-022-01261-z.	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 -
1. 著者名 Misaki T, Naka S, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K	4. 巻 13
2. 論文標題 Simultaneous Presence of Campylobacter rectus and Cnm-Positive Streptococcus mutans in the Oral Cavity Is Associated with Renal Dysfunction in IgA Nephropathy Patients: 5-Year Follow-Up Analysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 134-143
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000525511	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 -

1. 著者名 Misaki T, Naka S, Suzuki H, Lee M, Aoki R, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Suzuki Y, Nakano K.	4. 巻 18
2. 論文標題 cmm-positive Streptococcus mutans is associated with galactose-deficient IgA in patients with IgA nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plos One	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) 10.1371/journal.pone.0282367.	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 -

1. 著者名 Nagasawa Y, Yamazaki H, Shojima K, Shinmura K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Appropriate exercise might have some benefits for both mothers and their babies via epigenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 762-764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01166-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagasawa Y, Nomura R, Misaki T, Ito S, Naka S, Wato K, Okunaka M, Watabe M, Fushimi K, Tsuzuki K, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Relationship between IgA Nephropathy and Porphyromonas gingivalis; Red Complex of Periodontopathic Bacterial Species.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 13022-13035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222313022.	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 -

1. 著者名 Nagasawa Y, Okumura T, Hara Y, Kondo T, Hasegawa M, Ikeda Y, Murohara T, Hirano KI	4. 巻 6
2. 論文標題 Genetic deficiency of adipose triglyceride lipase is associated with a novel type of podocytopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 KI reports,	6. 最初と最後の頁 2722-2725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ekir.2021.07.013.	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 -

1. 著者名 Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Wato K, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Title IgA Nephropathy and Oral Bacterial Species Related to Dental Caries and Periodontitis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 725-745
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23020725.	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 -

1. 著者名 Nagasawa Y, Nanami M, Takahiro Kuragano T, Ishihara M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Melatonin and gestational hypertension	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hyper Res	6. 最初と最後の頁 1540-1542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00722-1.	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0件

〔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
研究分担者	仲野 道代 (松本道代) (Nakano-Matsumoto Michiyo) (30359848)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	野村 良太 (Nomura Ryota) (90437385)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	

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
---------	---------