

研究者：渡辺 典久（所属：日本大学歯学部 保存学教室 歯周病学講座）

研究題目：災害関連死：誤嚥性肺炎を防ぐ！肺炎の発症と悪化機序の解明と個別化口腔ケアの開発

目的：

震災のたびに誤嚥性肺炎による災害関連死が問題となる。避難生活が長期化すると口腔内の衛生状態が悪化し、唾液とともに口腔細菌を誤嚥することによる誤嚥性肺炎の発症が急増する。しかし、「どのような口腔細菌が誤嚥性肺炎を引き起こすのか」「どのような患者が重症化しやすいのか」など、診断や予後に直結する研究は世界的にもほとんど行われていない。本研究は、口腔細菌、特に歯周病菌が肺炎発症に及ぼす影響を分子レベルで明らかにし、効果的な口腔ケアの方法を開発することを目的とする。誤嚥性肺炎の原因となる口腔細菌および予後不良因子を明らかにし、口腔細菌叢検査を活用したハイリスク高齢者のスクリーニングを可能にすることで、より効果的な予防策の確立を目指す。本研究により、誤嚥性肺炎の予防を実現し、国民の健康増進と医療費削減に貢献することが期待される。

対象および方法：

疫学研究により、歯周病が誤嚥性肺炎の発症リスクを高める可能性が指摘されているが、その分子メカニズムは未解明であり、現在の医療現場では誤嚥性肺炎の予防策として歯周病の予防や治療が十分に実施されていない。歯周病原菌が誤嚥性肺炎の発症や重症化に及ぼす影響について、肺炎患者の呼吸器から口腔細菌が検出されるとの報告が多数あるものの、その機序には未解明の点が多い。そこで、口腔細菌が直接の原因となっている可能性を明らかにするため、歯周病原菌がどのような影響を与えていているのかを検討する。

具体的には患者の舌より舌苔を採取、また口腔内から唾液を採取し、細菌叢の解析を行う。また、気管支上皮細胞に *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) の添加を行い、炎症性サイトカイン (IL-8, IL-6) の産生について解析する。さらには *in vivo* での効果を検討するため、マウスに *P.g.* を誤嚥させ、肺における炎症性サイトカイン量の測定を行う。加えて、マウスの肺における *IκBa* および p65 のリン酸化に対する影響をウェスタンプロット法により解析する。

結果および考察：

細胞実験において、*P.g.* を気管支上皮細胞にて刺激した結果、好中球浸潤や組織破壊等に関わる IL-8 と IL-6 の産生を強くした（図 1）。また、*in vivo* にて *P.g.* をマウスに誤嚥させた結果、肺組織においても炎症性サイトカイン産生が有意に増加した（図 2）。さらに、炎症性サイトカインの情報伝達系を検討した結果、*P.g.* は NF- κ B や MAPK を活性化することにより、炎症性サイトカイン産生に深く関与していることが示唆された（図 3）。本研究では実際の口腔衛生状態が悪いと考えられる方の菌量を実験に使用しており、肺炎予防に口腔ケア・歯周病治療が重要であるということが分子レベルで提示できたと考えられる。また、患者の舌より舌苔を採取

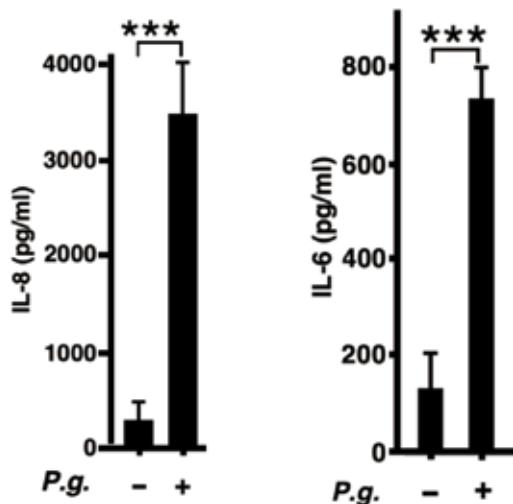


図 1

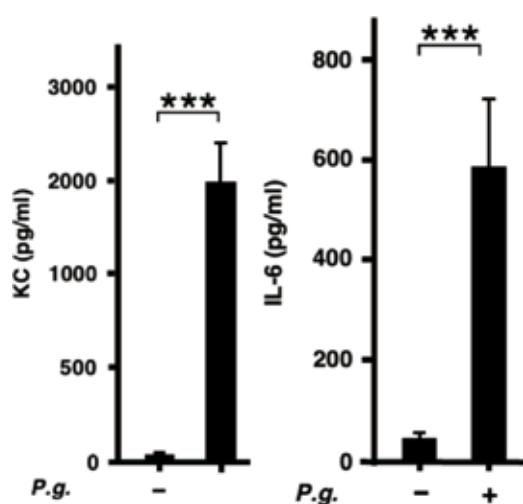


図 2

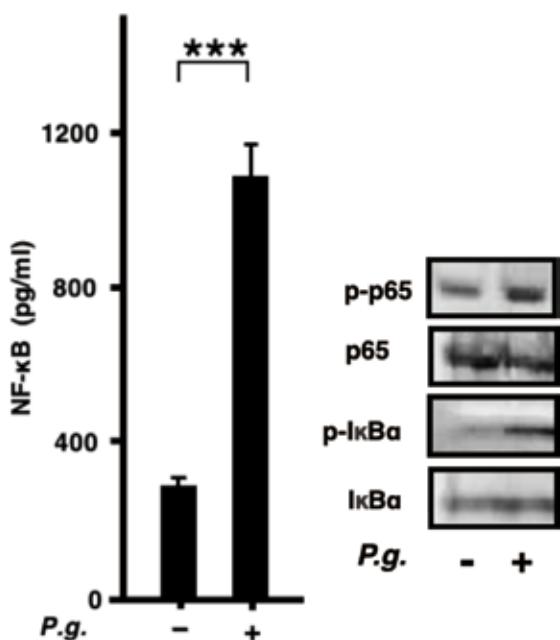


図 3

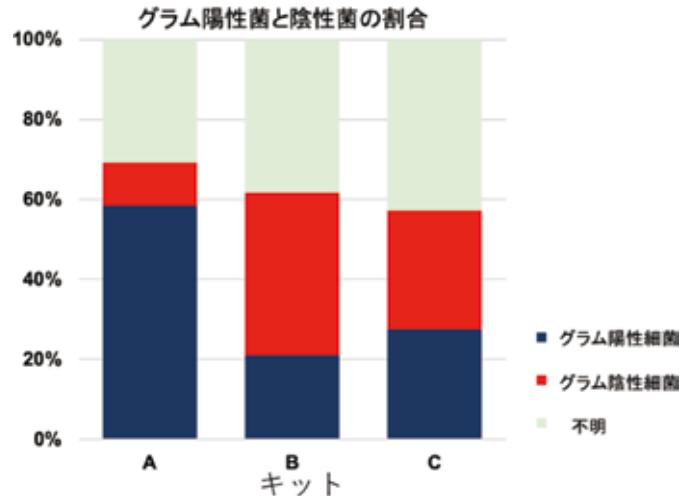


図 4

するとともに口腔内から唾液を採取し、細菌叢解析を行った。その結果、DNA 抽出方法により菌叢の違いが認められた（図 4）。この結果は、細菌叢解析の結果がDNA 抽出手法に依存する可能性を示唆しており、細菌叢の正確な評価には適切な抽出手法の選択が重要であると考えられる。今後、複数の高齢者施設において検体の採取を計画しているが、異なるDNA 抽出方法による影響を詳細に検討し、より標準化された細菌叢解析手法を確立することを目指す。またこれにより、口腔細菌叢と全身疾患との関連をより精度高く評価できる可能性があり、誤嚥性肺炎などの疾患リスク評価に貢献できると考えられる。

成果発表：（予定を含めて口頭発表、学術雑誌など）

- ・第 68 回 秋期日本歯周病学会学術大会 発表予定
- ・第 67 回 歯科基礎医学会学術大会 発表予定