

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 岡田 萌  
学位 博士 (歯学)  
学位記番号 新大院博 (歯) 第292号  
学位授与の日付 平成26年3月24日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Periodontal Treatment Decreases Levels of Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* and Citrulline in Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis  
(歯周病併発関節リウマチ患者における歯周治療の *Porphyromonas gingivalis* に対する抗体価とシトルリンの減少)  
論文審査委員 主査 教授 吉江 弘正  
副査 教授 山崎 和久  
副査 教授 寺尾 豊

### 博士論文の要旨

今回提出された博士論文の要旨については下記のとおりである。

#### 【背景と目的】

関節リウマチ (RA) と歯周炎は、双方向性の因果関係や発症メカニズムの共通性が示唆されている。近年、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* はペプチジルアルギニンデアミナーゼ (PAD) を保有するため、歯周組織の蛋白をシトルリン化して、結果的に RA を惹起することが提唱されている。これまで申請者らは、*P. gingivalis* に対する血清抗体価と RA との関連性を報告した (Okada et al. J Periodontol 2011)。そこで、本研究では、歯周治療が RA 患者における臨床症状、*P. gingivalis* 血清抗体価、血清シトルリン濃度に及ぼす影響について検証することを目的とした。

#### 【材料と方法】

インフォームドコンセントが得られた RA 患者 55 名のうち、口腔衛生指導と歯肉縁上スケーリングを含めた非外科的歯周治療を受けた 26 名 (治療群) と歯周治療を受けない 29 名 (対照群) を対象に、ベースライン時と 8 週後の再評価時に歯周検査、RA 活動度 (DAS28) 検査ならびに末梢血の採取を行った。血清を抽出後、*P. gingivalis* 超音波破碎上清とヘミン結合蛋白 (HBP35) に対する血清免疫グロブリン G 抗体価、抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体)、リウマトイド因子 (RF)、シトルリン濃度ならびに C 反応性蛋白 (CRP) を ELISA 法にて測定した。

#### 【結果】

ベースライン時では、4 mm 以上のプロービング深さ (PD) や臨床的アタッチメントレベル (CAL) を示す部位の頻度以外で有意な群間差は認められなかった。ベースライン時に対する再評価時の減少量について、治療群では対照群と比べて DAS28 ( $P=0.02$ )、*P. gingivalis* HBP35 に対する血清抗体価 ( $P=0.04$ )、血清シトルリン濃度 ( $P=0.02$ ) は有意に大きかった。*P. gingivalis* HBP35 血清抗体価と抗 CCP 抗体価との間に有意な正の相関が認められ ( $P=0.0002$ )、*P. gingivalis* 超音波破碎上清に対する血清抗体価と RF との間にも有意な正の相関を認めた ( $P=0.02$ )。

#### 【考察】

非外科的歯周治療によって RA 活動度の改善が認められた。さらに、RA 活動度の改善が *P. gingivalis* HBP35 に対する血清抗体価や血清シトルリン濃度の有意な減少と関連した。これは、*P. gingivalis* HBP35 等の抗原

が歯周治療により減少して、全身レベルで *P. gingivalis* 特異的抗体反応や蛋白シトルリン化も減少したことが推測される。さらに、*P. gingivalis* 超音波破碎上清と比べて *P. gingivalis* HBP35 抗体価と抗 CCP 抗体価との間で相関関係がより高かったことから、*P. gingivalis* PAD 活性は細胞膜表面で高い可能性が示唆された。

#### 【結論】

非外科的歯周治療は RA 活動度を改善し、*P. gingivalis* HBP35 血清抗体価と血清シトルリン濃度を減少させることが示唆された。これは、蛋白シトルリン化における *P. gingivalis* の役割を反映していると推察される。

#### 審査結果の要旨

1996 年の Periodontal Medicine の提唱以来、歯周病と全身疾患との関連研究は精力的に行われてきた。関節リウマチ (RA) は自己免疫疾患の 1 つで、その推定患者数は本邦では約 100 万人ともいわれている。RA 患者集団における歯周病の罹患率は高く、重症化しやすい。また、歯周病も RA の発症や進行に影響を及ぼすことから、双方向性の因果関係が示唆されている。さらに、RA と歯周病の病態について分子レベルで比較すると、共通したサイトカイン・酵素の関与や組織破壊機序が認められ、疾患発症メカニズムの共通性も示唆されている。これまで *P. gingivalis* 感染の RA への関与を検証した報告は 7 編あるが、すべて *P. gingivalis* 超音波破碎上清に対する血清抗体価測定で、横断研究のみであった。一方、RA に対する歯周治療効果の検証は 6 報告あるが、臨床指標とサイトカイン測定のみであった。本研究は、*P. gingivalis* 超音波破碎上清と HBP35 に対する 2 つの血清抗体価と血清シトルリン濃度を同時に経時的測定した介入試験である。したがって、本研究の目的は極めて新規性が高く、独創的であると思われる。

本研究では、ベースライン時で 4 mm 以上の PD や CAL を示す部位の頻度以外の交絡因子として、年齢、性別、喫煙状態、歯周状態、RA 状態、RA 投薬状況、血清検査指標をすべて一致させた治療群と対照群との間で指標変化量を比較した。その結果、治療群では対照群と比べて、DAS28、*P. gingivalis* HBP35 抗体価、血清シトルリン濃度の減少量は有意に大きかった。また、有意な正の相関が、*P. gingivalis* HBP35 抗体価と抗 CCP 抗体価との間、*P. gingivalis* 超音波破碎上清に対する血清抗体価と RF との間に双方に認められた。

以上の結果を導いた実験プロトコールをみると、非外科的歯周治療を受けた 26 名 (治療群) と歯周治療を受けない 29 名 (対照群) を対象に、ベースライン時と再評価時に歯周検査、RA 活動度検査、末梢血採取を行い、血清を抽出後に、*P. gingivalis* 超音波破碎上清と HBP35 に対する血清抗体価、抗 CCP 抗体、RF、シトルリン濃度ならびに C 反応性蛋白 (CRP) を ELISA 法にて測定した。2 群の例数は Power Calculation Test に基づいたもので妥当性があり、データの統計処理も正統的な方法を選択している。また、RA の改善が *P. gingivalis* HBP35 抗体価とシトルリン濃度の減少を伴うという臨床サンプル結果は、従来の研究報告や提唱メカニズムと一致する。さらに、*P. gingivalis* 超音波破碎上清に対する抗体価と RF との相関は先の申請者の報告 (Okada et al. 2011) と同一であり、信憑性・再現性の点で高く評価したい。

最終結論として、非外科的歯周治療により RA 活動度の改善され、*P. gingivalis* HBP35 血清抗体価と血清シトルリン濃度の減少が示唆されたことと明確な結論となっている。実験結果から最終結論に至る過程は、高い妥当性があり課題は見あたらない。今後は、蛋白シトルリン化における *P. gingivalis* PAD と内在性 PAD の役割を検討する必要がある、今後の研究成果に期待したい。

本研究より、非外科的歯周治療は RA 活動度を改善し、*P. gingivalis* HBP35 血清抗体価と血清シトルリン濃度を減少させることが示唆された。本臨床研究デザインは、妥当性、正当性があり、測定方法の堅実性、結果から結論への展開の妥当性も認められた。これらの点において極めて新規性、話題性が高く、学位論文としての価値を十分に認めるものである。