

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	島田 惇史
学位	博士 (歯学)
学位記番号	新大院博 (歯) 第375号
学位授与の日付	平成29年3月23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	Expression of anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. (関節リウマチおよび歯周炎罹患における <i>Porphyromonas gingivalis</i> peptidylarginine deiminase に対する免疫グロブリン G と peptidylarginine deiminase -4 の発現)
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

【目的】 関節リウマチ (RA) の病態生理において、peptidylarginine deiminase (PAD) を介して生じたシトルリン化タンパクに対する自己免疫応答の関与が示唆されている。本研究の目的は、*Porphyromonas gingivalis* PAD (PPAD) および環状シトルリン化ペプチド (CCP) に対する患者の血清抗体価ならびに内在性 PAD-4 の血清濃度が、RA 罹患の有無および歯周治療前後で異なるかを比較・検討することである。

【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 52 名 (RA 群) と年齢・性別・喫煙状態が同程度の歯周炎患者 26 名 (非 RA 群) を対象に、初診時歯周検査、RA 検査、ならびに血清検査を実施した。続いて、RA 群より無作為抽出した 26 名に口腔衛生指導・歯肉縁上スクレーリングを含む非外科的歯周治療を行い、2 ヶ月後に再評価として初診時と同様の検査を行った。血清検査では、PPAD および CCP に対する免疫グロブリン G (IgG) 抗体価と PAD-4 濃度を ELISA 法にて測定した。患者の群間ならびに歯周治療前後での検査値については、Mann-Whitney *U*-tests および Wilcoxon signed-rank tests を用いて統計学的に有意差を検定した。

【結果と考察】 RA 群では非 RA 群と比べ、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価は有意に高く ( $p = 0.03$ 、 $p < 0.001$ )、PAD-4 濃度は同等であった ( $p > 0.05$ )。また、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価の間には、有意な正の相関を認めた ( $p = 0.04$ )。さらに、年齢・性別・喫煙状態を調整した多重ロジスティック回帰解析の結果、PPAD に対する血清 IgG 抗体価と RA との間に有意な関連を認めた ( $p = 0.004$ )。これらの結果から、内在性 PAD-4 と比べて PPAD が、RA とより相関することが示唆された。一方、歯周治療後では歯周治療前と比較し、歯周状態と RA 活動度の改善を認めたが、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価、PAD-4 濃度には有意な変動を認めなかった。この原因としては、本研究の RA 患者では歯周組織の炎症が比較的軽度であったこと、歯肉縁下処置を行っていないため、歯周ポケット内に細菌抗原や炎症性物質が残存した可能性が推察される。

【結論】 以上の結果から、RA 罹患と PPAD に対する血清抗体価の間には、相関関係があると示唆された。

## 審査結果の要旨

歯周病と RA の関連については、RA 罹患集団における歯周病の高罹患率や重症化のエビデンスが蓄積されてきている。一方、歯周病罹患や歯周病菌感染の RA への影響を調べた研究は少なく、その殆どは *P. gingivalis* 感染の影響を評価したものである。これまでに、PPAD 発現、CCP に対する血清 IgG 抗体価、RA の間の相関が動物モデルで報告されている。また、歯周炎患者や健常者と比較して、RA 罹患者の PPAD に対する血清 IgG 抗体価の増加も報告されている。しかしながら、これらの報告で内因性 PAD の発現は全く評価されていない。ヒト内因性 PAD isotype のうち、PAD-4 の発現は RA 罹患滑膜組織や滑液細胞で亢進しており、PAD-4 遺伝子と RA の関連も認められている。したがって、PPAD に対する抗体価と PAD-4 発現を同時に評価する必要性が考えられる。さらに、歯周治療は RA の病状を改善することが報告されているが、歯周治療が PPAD に対する血清抗体価に影響を及ぼすかについては未だ検証がなされていない。以上の背景から、本研究の目的である、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価と PAD-4 血清濃度を RA 罹患の有無および歯周治療前後で比較したことは妥当性があり、新規性が高い。

本研究では、交絡因子の年齢・性別・喫煙状態・歯周状態が同程度の RA 群と非 RA 群とで比較した。その結果、RA 群では非 RA 群と比較して、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価は有意に高く、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価の間には有意な正の相関を認めた。これらの結果は、過去の報告と一致し、論理的にも妥当であると考えられる。また、多重ロジスティック回帰解析により得られた、PPAD に対する血清 IgG 抗体価と RA の有意な関連は、新規性が高い知見であり、評価に値する。一方、PAD-4 血清濃度は 2 群間で有意差を認めなかった。RA 群の PAD-4 濃度は過去の報告と類似しており、測定値の信憑性・再現性の点で評価できる。PAD-4 濃度が 2 群で同等であった原因として、非 RA 群の PAD-4 濃度の増加を推察しており、炎症歯肉の PAD-4 発現亢進を示した過去の報告と矛盾しておらず、論理的で支持できる。次に、歯周治療前後での比較では、PPAD および CCP に対する血清 IgG 抗体価の有意な変動を認めなかった。その原因として、RA 患者の歯周組織の炎症が比較的軽度で、歯肉縁下処置を行っていないため、歯周ポケット内に細菌抗原や炎症性物質が残存した可能性を推察している。また、*P. gingivalis* ヘミン結合蛋白に対する血清 IgG 抗体価や血清シトルリン濃度が減少したという過去の報告と異なる原因として、*P. gingivalis* 抗原と結合する ELISA 用抗体のエピトープの相違、*P. gingivalis* 抗原に対する血清抗体反応の相違が影響していると考察しており、論理的で支持できる。

本研究の結果を導いた研究方法では、RA 群と非 RA 群の対象数は必要な統計学的検定力を満たしており、ELISA 測定も過去の文献に基づいて行われている。また、データ解析も正当性のある統計方法を選択している。最終的には、RA 罹患と PPAD に対する血清抗体価の間に相関があるという明確な結論となっている。実験結果から結論に至る過程には高い妥当性が認められる。今後の課題として、より重度の歯周炎患者を対象に歯肉組織・歯肉溝浸出液について同様な検討を行う必要性を指摘しており、極めて重要な点であり、今後の研究成果を期待したい。

以上から、本研究では、目的・研究デザインにおいて妥当性・正当性があり、研究方法の堅実性、結果の新規性・信憑性、ならびに、結果から結論に至る妥当性も認められた。さらに、本研究結果は歯周医学の分野における貢献度が極めて高く、学位論文としての価値を十分に認めるものである。