



平成 30 年 7 月 26 日

歯周病原細菌が糖尿病性腎症の原因となる可能性を発見 ～歯周病治療で糖尿病性腎症の予防を～

◆発表のポイント

- ・糖尿病性腎症は糖尿病を長く有する人が腎不全になる深刻な合併症ですが、その原因は完全には解明されていません。
- ・糖尿病マウスでは、腎臓にある糸球体に、免疫を作動させる機能を持つ自然免疫受容体 TLR が発現し、これと歯周病の原因細菌がもつ糖脂質 LPS が結合することで腎症が起こることを突き止めました。
- ・糖尿病性腎症の予防や重症化の阻止に向けて、TLR 阻害剤のほか、歯科医による歯周病の予防指導や治療が大いに役立つ可能性を示しました。

糖尿病性腎症は糖尿病を長く有する人が腎不全になる深刻な合併症です。その原因について、さまざまな方向から研究が重ねられていますが、糖尿病になるとなぜ腎症が起こるのか、未だ完全には解明されていません。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯）の沢禎彦教授と福岡歯科大学の高田俊輔助教、梶原弘一郎医員、およびアメリカのワシントン大学歯周病学分野のリチャード・ダボア教授の国際共同研究グループは、糖尿病マウス^(注1)では、腎臓にある糸球体^(注2)において、免疫を作動させる機能を持つ自然免疫受容体 TLR2 (TLR ; toll-like receptor)^(注3)と TLR4 が発現することを見出しました。TLR の発現は糸球体以外の血管では見られませんでした。

また、TLR と、歯周病の原因細菌がもつ糖脂質リポ多糖 (LPS) が結合すると病気の症状などさまざまな反応が起こることに着目。糖尿病マウスに、TLR2/4 と結合する LPS の一種を投与したところ腎症が起こるが、健康なマウスに投与しても腎症は起こらないことや、糖尿病マウスに TLR4 と結合する薬品 Eritoran^(注4) (Eisai USA) を LPS と同時に投与すると腎症の発症が抑えられることがわかりました。これらの成果は、2017 年の「*Diabetology & Metabolic Syndrome*」ならびに 2014 年の「*Plos One*」に掲載されています。これらの結果から、糖尿病性腎症の発症には、糸球体に発現した TLR と、歯周病菌の LPS との結合が大きく関わっていることが示唆されます。

この研究成果は、糖尿病性腎症の予防と重症化の阻止に向けて、TLR 阻害剤が貢献する可能性を示すだけでなく、歯科医による歯周病^(注5)の予防指導や治療も大きく役立つ可能性を示しました。



PRESS RELEASE

■発表内容

＜導入＞

糖尿病は慢性的に血中ブドウ糖濃度が高い状態で、血管や腎臓、神経の障害が起こります。平成28年厚生労働省国民健康・栄養調査における糖尿病の有病者数は約1000万人に上り、その11%は糖尿病性腎症を合併しています（厚生労働省ホームページ）。糖尿病性腎症患者の歯周疾患有病率は、腎症のない糖尿病患者より有意に多く、重度歯周疾患を有する糖尿病患者は歯周疾患をもたない患者と比べて腎症を合併する危険性が高い可能性が考えられています（糖尿病学会ガイドライン）。糖尿病性腎症は糖尿病を有する方が腎不全に至る深刻な合併症です。その原因はさまざまな方向から研究が重ねられ、厚生労働省のホームページでも「糖尿病性腎症重症化予防の更なる展開に向けて」とする政策の紹介を見ることができますが、糖尿病になるとなぜ腎症が起こるのかは、未だ完全には解明されていません。岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯）の沢禎彦教授は、糖尿病性腎症と歯周病の関連について研究を続けています。

＜研究内容＞

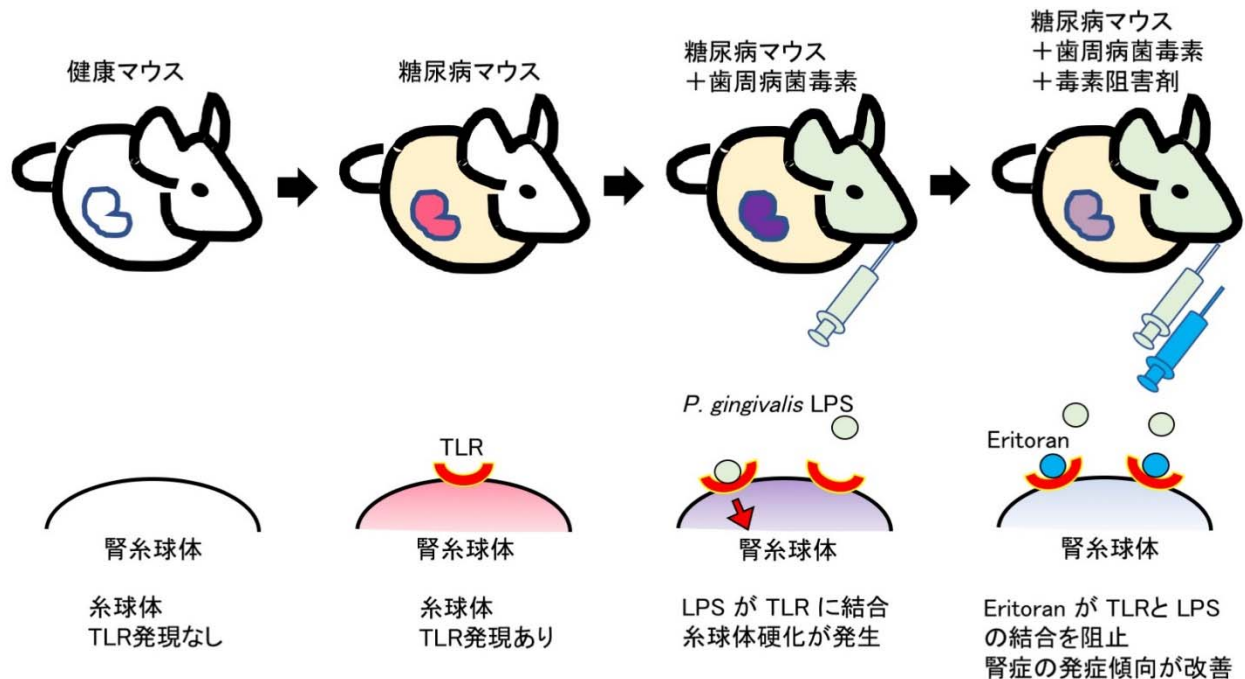
沢教授と福岡歯科大学の高田俊輔助教、梶原弘一郎医員、およびアメリカのワシントン大学歯周病学分野のリチャード・ダボア教授の国際共同研究グループは、糖尿病マウスでは、腎臓にある糸球体が自然免疫受容体TLR2とTLR4を発現することを見出しました。

糖尿病マウスでのTLRの発現は、糸球体以外の血管では見られませんでした。なぜ糖尿病になると糸球体にTLRが発現するのかはわかりませんが、沢教授は糸球体の入り組んだ構造が災いして、糖尿病が原因でできる物質（終末糖化産物）が糸球体に溜まることで血管を刺激するのではないかと考えています。

さらに、歯周病菌や大腸菌がもち、TLRに結合することで病気の症状などさまざまな体の反応を引き起こすリポポリサッカリド（LPS、歯周病菌や大腸菌の細胞外膜をつくる糖脂質）にも着目。糖尿病マウスの頬に、TLR2/4と結合する歯周病原細菌由来物質 *Porphyromonas (P.) gingivalis* lipopolysaccharide (PgLPS、LPSの一種) を投与すると腎症が起こりました。また、健康なマウスにPgLPSを投与しても腎症は起こらず、糖尿病マウスにTLR4と結合する薬品 Eritoran (Eisai USA、注3) をPgLPSと同時に投与すると腎症の発症傾向が改善されることもわかりました。これらの結果から、糖尿病になると糸球体にTLRが発現し、そこに歯周病菌のLPSが結合することで、腎臓病が起こる可能性が考えられます。



PRESS RELEASE



<社会的な意義>

この成果は、糖尿病性腎症の予防と重症化の抑制に TLR 阻害剤が寄与する可能性を示すだけでなく、歯科医による糖尿病患者の歯周病の予防と治療の指導が大きく貢献することが期待されます。

<補足・用語説明>

(注1) 糖尿病マウス

マウスは、ストレプトゾトシンという薬剤を注射すると、インシュリンをつくる膵島が破壊され1型糖尿病になります。また、遺伝的に糖尿病になりやすいマウスがあり、これを高カロリーの餌で飼育すると2型糖尿病になります。

(注2) 糸球体

尿のもと（原尿）をつくる血管のボールのようなものです。毛細血管と呼ばれる細い血管で出来ており、高い血圧をつくり血液の水成分を糸球体の外に漏れさせ原尿にするために、血管が入り組んで糸玉のような形をしています。このため、薬や体のゴミ、細菌を叩く物質などさまざまな物質が溜まりやすく、腎臓病が起きる解剖学的な理由になっています。

(注3) toll-like receptor (TLR)

生まれつき白血球などに存在する分子で、大ざっぱに病原体を検知し体を守ることに役立っています。

(注4) Eritoran (エリトラン)

エーザイ社が開発した、TLR と LPS の結合を実験室レベルで強く阻止する薬です。



PRESS RELEASE

LPS は、時として人を死に至らしめる敗血症という反応を引き起します。その原因に LPS と白血球の TLR との結合が考えられています。エーザイ社は Eritoran (Eisai USA) の開発に成功しましたが、なぜか実際の患者さんでは敗血症に著効がなかったようです。本研究は、Eisai USA からこの Eritoran を譲り受けて行いました (83142-1:2013-0162: Eritoran/E5564, Eisai Inc. USA)。

(注 5) 歯周病

Porphyromonas gingivalis などの細菌が感染して起こる歯茎の慢性的な病気で、30 歳くらいから始まります。

<略歴>

1963 年生まれ。北海道大学歯学部卒、同大学院歯学研究科修了。博士 (歯学)。専門は形態系基礎歯科学。北海道大学講師・助教授、福岡歯科大学教授などを経て、2017 年より現職。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (歯)

教授 沢 禎彦

(電話/FAX) 086-235-6635・6639

(メール) ysawa@okayama-u.ac.jp



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。