

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（口腔健康科学）	氏名	中村真梨子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 Oral human cytomegalovirus prevalence and its relationships with periodontitis and <i>Porphyromonas gingivalis</i> in Japanese adults: a cross-sectional study （日本人成人における口腔のヒトサイトメガロウイルスと歯周病および <i>Porphyromonas gingivalis</i> との関係：横断研究）			
論文審査担当者			
主査	教授 宮内 睦美	印	
審査委員	教授 二川 浩樹		
審査委員	教授 水野 智仁		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>ヒトサイトメガロウイルス（human cytomegalovirus: HCMV）は、235 kbp の 2 本鎖 DNA ウイルスで、ヘルペスウイルス科に属する。HCMV は、主に唾液を介して感染し、日本人成人の多くが HCMV 抗体を保有していると報告されている。これまで、日本人成人において、口腔の HCMV と歯周病との関係については十分に検討されていない。そのため、本研究では、口腔の HCMV と歯周組織の状態および歯周病原細菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> との関係を検討した。</p> <p>2018 年 3 月から 2020 年 5 月までに、広島大学病院口腔健康科を受診した患者 201 例を対象とした。その内、化学療法中の患者および免疫抑制状態にある患者 11 名を除外し、190 例を解析対象とした。口腔内診査にて歯周ポケットの深さを測定し、プロービング時の出血の有無を調べた。含嗽にて得られたサンプルから DNA を抽出し、Real-time PCR 法を用いて HCMV DNA の検出を行った。また、PCR 法を用いて <i>P. gingivalis</i> の検出および線毛遺伝子型の同定を行った。</p> <p>結果を以下に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> 190 例中 9 例(4.7%)において HCMV DNA が検出された。HCMV の陽性率と臨床学的指標との関係を検討した結果、男性は女性と比較して、HCMV 陽性率が有意に高かった(P=0.03)。 出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットを有する例では、出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットのない例と比較して、HCMV 陽性率は高く、有意差を認めた(P<0.01)。また、190 例中 8 例(4.2%)において、HCMV と <i>P. gingivalis</i> の重複感染を認めた。HCMV と <i>P. gingivalis</i> の重複感染と出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットおよび出血を伴う 6 mm 以上の歯周ポケットとの間に有意な関連を認めた(P<0.01, P=0.01)。 <i>P. gingivalis</i> 陽性例において、<i>P. gingivalis</i> の線毛遺伝子型と HCMV との間には、有意な関連はなかった。 対象者を、出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットを有する例とない例の 2 群に分け、傾向スコアによるマッチングを行い、交絡因子（年齢、性別、心臓血管疾患、脳卒中、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、残存歯、義歯の使用）を調整した後に、2 群間の比較を行った。出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットを有する 62 例における HCMV 陽性率は 9.7%、出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットのない 62 例における HCMV 陽性率は 0% で、出血を伴う 4 mm 以上の歯周ポケットと HCMV との 			

間に有意な関連を認めた(P=0.03). さらに、出血を伴う 4 mm以上の歯周ポケットと HCMV と *P. gingivalis* の重複感染との間にも有意な関連を認めた(P=0.03).

考察を以下に示す.

今回の研究では、口腔の HCMV の陽性率はこれまでの報告と比較して低かった. その理由として、今回の研究対象者は、歯周病の安定期治療中の患者で、病状が比較的安定していたことが考えられた. さらに、免疫不全状態の患者は除外したことも、HCMV の陽性率が低かった理由のひとつと考えられた. *P. gingivalis* はリポ多糖による炎症性サイトカインの誘導によって歯周組織破壊に関与するため、HCMV が歯周組織に感染しやすい状態になると予測される. さらに、HCMV に感染した歯肉線維芽細胞により産生された炎症性サイトカインは、マトリックスメタロプロテアーゼを活性化することにより、歯周靭帯の破壊や歯槽骨の吸収を引き起こす可能性がある. 一方、HCMV 感染細胞では、MHC クラス I 分子の細胞表面での発現が抑制され、細胞障害性 T 細胞による抗原提示が障害される. さらに、HCMV はナチュラルキラー細胞の活性を抑制する. そのため、HCMV は歯周組織の破壊と免疫抑制を介して歯周病に関与していると考えられる. 本研究では、HCMV と出血を伴う歯周ポケットとの間に有意な関連を認めたことから、HCMV は歯周病のリスク因子である可能性がある.

本論文は、口腔の HCMV と *P. gingivalis* の重複感染が活動期にある歯周病と関連していることを明らかとした. さらに、口腔の HCMV と *P. gingivalis* の相互作用が歯周病の重症度に関係している可能性を示した.

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（口腔健康科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた.