

メタボ患者の歯周病は運動で改善する ～運動療法が口腔内環境に及ぼす効果を実証～

歯周病はさまざまな全身疾患と関連しており、とりわけ、メタボリック症候群の患者で、高い有病率が見られます。メタボリック症候群は、肝臓においては、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）や非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）といった形で現れます。また、身体活動と歯周病の発症には関連性があると考えられていますが、エビデンスには乏しいのが現状です。NAFLDやNASHの一般的な治療法は、食事および運動療法であり、本研究チームはこれまでに、NAFLDやNASH患者について、運動療法後に歯周病菌が減少することを報告しています。そこで本研究では、そのメカニズムを解明するために、運動療法の介入前後の唾液成分の分析と口腔内細菌叢のゲノム解析を実施しました。

歯周病と診断されたNAFLDの中年肥満男性49名を対象に、3か月間の運動療法を実施し、その前後で唾液を収集し、炎症に関わる物質である唾液中の免疫グロブリンA（IgA）、菌体内毒素lipopolysaccharide（LPS）、TNF- α 、ラクトフェリンの測定、および、口腔内細菌叢のゲノム解析を行いました。また、中年肥満男性21名を対象に食事療法を実施し、運動療法の効果との比較を行いました。

その結果、運動療法によって、口腔内細菌叢の種多様性が増大すること、また、LPS産生に関わる歯周病菌の菌数とLPS産生能が減少することが分かりました。すなわち、運動療法には、口腔内環境を改善する新しい効果があることが示唆されました。

研究代表者

筑波大学医学医療系

正田 純一 教授

研究の背景

歯周病は様々な全身疾患と関連しています。歯周病の有病率はメタボリック症候群において高率です。メタボリック症候群の肝臓における表現型の一つに、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) があり、現在、我が国において NAFLD と歯周病の両者は顕著に増加しています。

NAFLD のうち、非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は、「細菌性肝炎」とも称されており、グラム陰性菌の細胞壁成分である菌体内毒素 lipopolysaccharide (LPS) ^{注1)} が、その病態に大きく影響を及ぼしています。すなわち、LPS の蔓延が、全身性の炎症・酸化ストレス障害を引き起こし、肝病変を進展させると考えられています。

これまで LPS は、腸内細菌由来とされてきましたが、近年、NASH と歯周病菌感染の関連性が報告されています。我が国でも、NASH と歯周病が劇的に増加しているという臨床疫学のデータより、LPS の供給源は腸内細菌のみとは限らず、歯周病菌もその一翼を担っている可能性が指摘されています。

また、歯肉炎や歯周炎の指標は、身体活動度が低い者や、日常生活における運動習慣に乏しい者で悪化していることから、身体活動と歯周炎の発症には関連性があると言われています。しかしながら、こういった報告はいずれも横断的な研究であり、エビデンスとしての信頼性が低いため、歯周病に対する運動療法の介入研究が求められています。

一方、NAFLD や NASH の予防と治療には、食事および運動療法以外にコンセンサスが得られた方法は未だありません。本研究チームでは、これまでに、NAFLD を有する中年肥満男性を対象とした、食事と運動療法の臨床試験「減量教室」(良質な運動習慣、食習慣を身に付けることを目的としたプログラム) を実施してきました。その中で、運動療法が歯肉炎や歯周炎などの口腔内環境を改善することを明らかにしています。そこで本研究では、このプログラムにおいて、3ヶ月間実施した運動療法と食事療法の前後で、収集した唾液の成分分析、口腔内細菌叢のゲノム解析、さらに細菌叢の代謝機能の解析を実施し、運動療法が誘導する口腔内環境の改善の分子メカニズムを調べました。

研究内容と成果

運動介入については、本学において実施された「減量教室」の参加者のうち 49 名を対象に、講義とレジスタンス運動、有酸素運動を、1回 90分、週3回行うプログラムを、2014年9月から11月までの12週間に実施しました。また、食事介入を、同じく 21 名を対象に、栄養や食習慣についての講義や相談を、1回 90分、週1回行うとともに、毎食摂取した品目を記録し、1食 560kcal、1日 1680kcal を目標値とするプログラムを、2015年4月から6月までの12週間に実施しました (図1)。

その結果、運動介入群と食事介入群において年齢、体重、BMI、脂肪量、徐脂肪量の介入前値に差はありませんでした。運動介入群においてプログラム前後で、体重、BMI、徐脂肪量が増加を示しましたが、脂肪量は減少しました。一方、食事介入群においてプログラム前後で、体重、BMI ^{注2)}、脂肪量、徐脂肪量は減少しました。また、運動介入群においてその前後において、TNF- α ^{注3)}、LPS、IgA ^{注4)} といった、炎症に関わる物質、および歯周炎のバイオマーカーであるラクトフェリンの濃度が減少しました。一方、食事介入群においては、その前後で、これらの物質の有意な変動は認められませんでした (表)。

また、運動介入前後で採取した唾液を用いて口腔内細菌叢のゲノム解析を行い、生物群集内の種多様性を表す指標である α 多様性と β 多様性について比較しました。 α 多様性とは、菌数指標 (Observed species) ^{注5)}、菌種数の期待値 (chao-1 index) ^{注6)}、菌の均等度指数 (Shannon index) ^{注7)} から成る、各サンプル中に存在する細菌の多様性、つまり菌の種類と頻度を解析したものの、 β 多様性とは、群間での細菌の多様性を解析したものです。介入前後の比較では、 α 多様性において有意差は認めなかったものの、介入後に菌の種多様性が増大する傾向が見られました。また、 β 多様性については有意差が認めら

れ、種多様性の増加が認められました。これらの結果から、運動療法により、口腔内細菌叢の種多様性が増大することが明らかとなりました（図2）。

さらに、口腔内の菌種組成比解析では、口腔常在細菌である Actinomyces、Corynebacterium、Lautropia、Campylobacter の菌数が運動介入後に増加した一方、歯周病発症に関わるとされる Prevotella は減少しました（図3）。加えて、メタゲノム機能予測^{注8)}の解析では、LPS 生合成に関わる各代謝経路において（K02844 を除く）、代謝遺伝子群の発現量の減少が認められました（図4）。

本研究は、運動療法が口腔内環境に及ぼす効果として、唾液中の炎症に関わる物質の濃度減少、口腔内細菌の種多様性増大、口腔内細菌のLPS生合成に関わる遺伝子の発現量減少、を明らかにしました。特に、運動療法が口腔内細菌叢の種多様性を増大させたことは注目に値します。種多様性の増大によって、口腔内マクロファージの異物貪食能が増大するとともに、唾液中のLPSとTNF- α を減少させて炎症病態を軽減し、歯周病の臨床指標（歯周ポケットの深さや出血の有無）の改善をもたらす、というメカニズムが推測されます（図5）。

今後の展開

日頃から運動習慣のある人では歯周病の有病率が低いという解析結果が、2019年に報告されていますが、一般に、運動が健康にもたらすベネフィットに関する具体的なエビデンスは、必ずしも十分に示されていないのが現状です。本研究により、NAFLD 肥満者について、運動療法が、口腔内の細菌叢の構成や唾液成分の変化を介して歯周病の改善をもたらすことが実証され、肥満者、糖尿病、高齢者など歯周病の高リスクグループに対する健康管理の一環として、運動療法の重要性がより明確になったとすることができます。

今後、NAFLD 肥満者に加えて、非肥満者、高齢者を対象とした、前向き（prospective）に大規模な無作為化対照の臨床試験を考案し、運動療法が持つ歯周病に対する特有の改善効果とそのメカニズムについてさらに解明していく予定です。

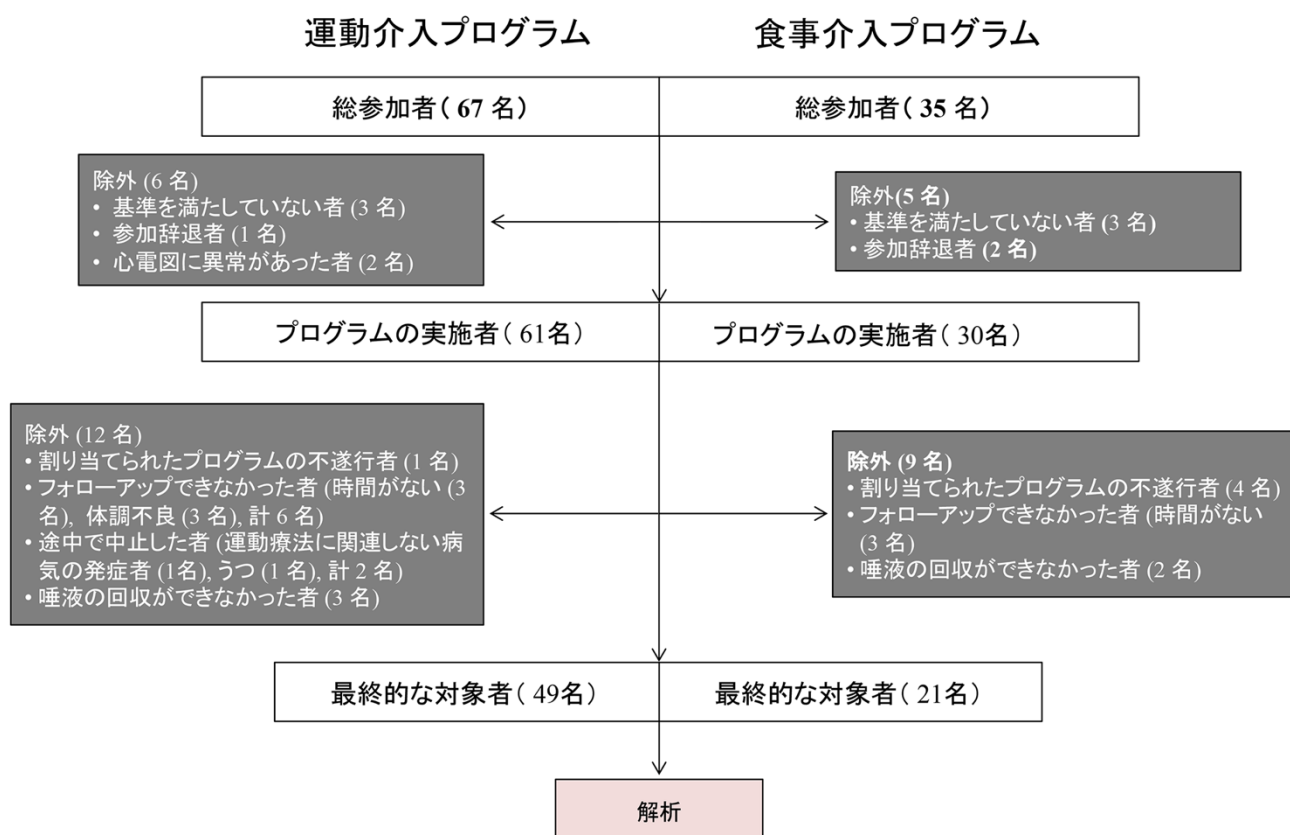


図1 本研究における介入試験参加者の分類に関するフローチャート

表 運動および食事プログラムの介入前後における体組成および生化学特徴の変化とそれらの比較

	運動介入プログラム (E)			食事介入プログラム (D)			E vs. D
	前 (n = 49)	後 (n = 49)	P 値	前 (n = 21)	後 (n = 21)	P 値	P 値
身体測定値							
年齢	49.2 ± 8.3			53 ± 9.9			0.068
体重, kg	83.1 ± 13.5	83.6 ± 13.4	0.026	82.1 ± 10.5	72.8 ± 9.5	<0.001	<0.001
BMI, kg/m ²	28.2 ± 3.9	28.4 ± 3.9	0.024	29.1 ± 2.4	25.9 ± 2.3	<0.001	<0.001
脂肪量, kg	21.4 ± 6.6	20.6 ± 6.6	<0.001	20.9 ± 4.9	15.9 ± 4.8	<0.001	<0.001
除脂肪量, kg	62.3 ± 8.4	63.5 ± 8.1	<0.001	61.1 ± 7.9	56.6 ± 7.5	<0.001	<0.001
生化学的測定値							
TNF-α (pg/mL)	3.5 ± 4.6	0.9 ± 0.8	0.002	0.1 ± 0	0.1 ± 0	0.145	<0.001
ラクtofエリン (pg/mL)	4743.7 ± 3200.2	3826.3 ± 3375.7	0.024	5350.7 ± 3226.4	4133.1 ± 3466.8	0.279	0.88
LPS (EU/mL)	13252.2 ± 11941	9959.5 ± 7417.1	0.039	6919.8 ± 7799.5	8423.5 ± 8524.4	0.339	0.05
IgA (ug/mL)	207.8 ± 182.9	166.4 ± 142.2	0.022	251.1 ± 99.4	233.6 ± 142	0.394	0.715

* 数値は平均 ± 標準偏差として表される。E vs. D は、運動群と食事群の介入前後における測定値の変化の比較を示す。

* P 値とは、有意差を判断するための統計値であり、0.05 未満の場合に有意差ありと判断する。

α 多様性

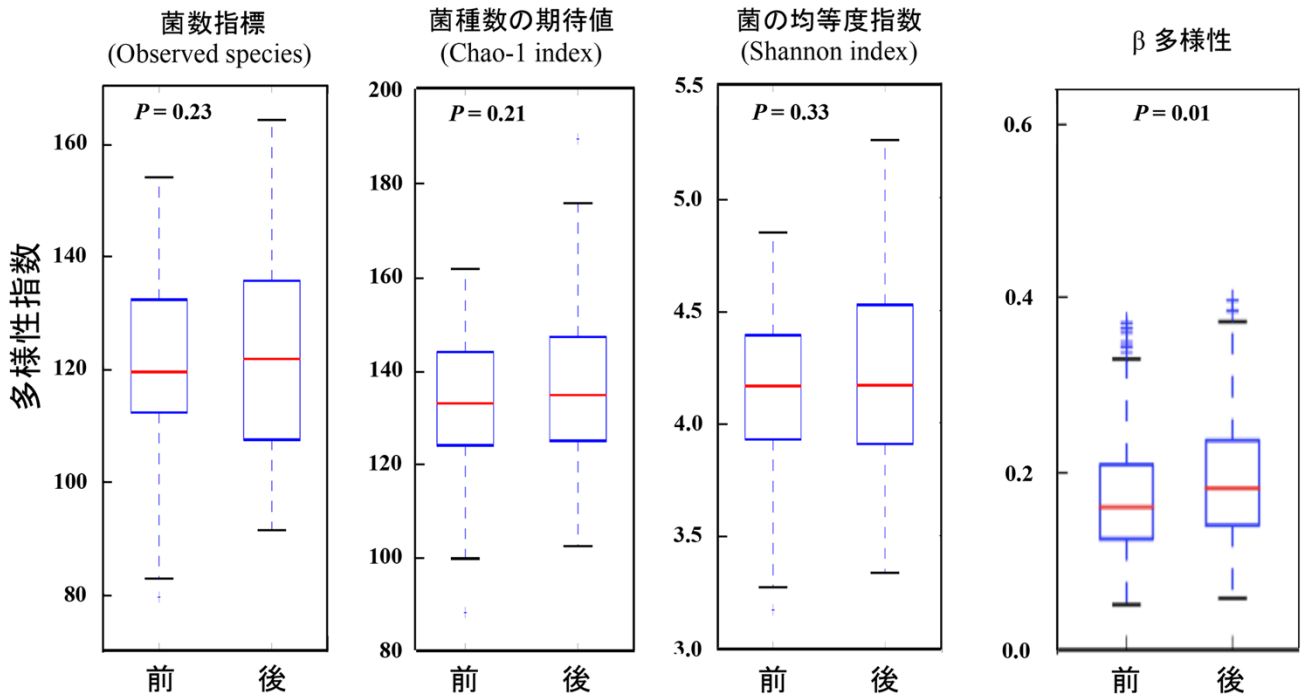


図2 口腔内細菌叢のゲノム解析：α多様性とβ多様性の変化

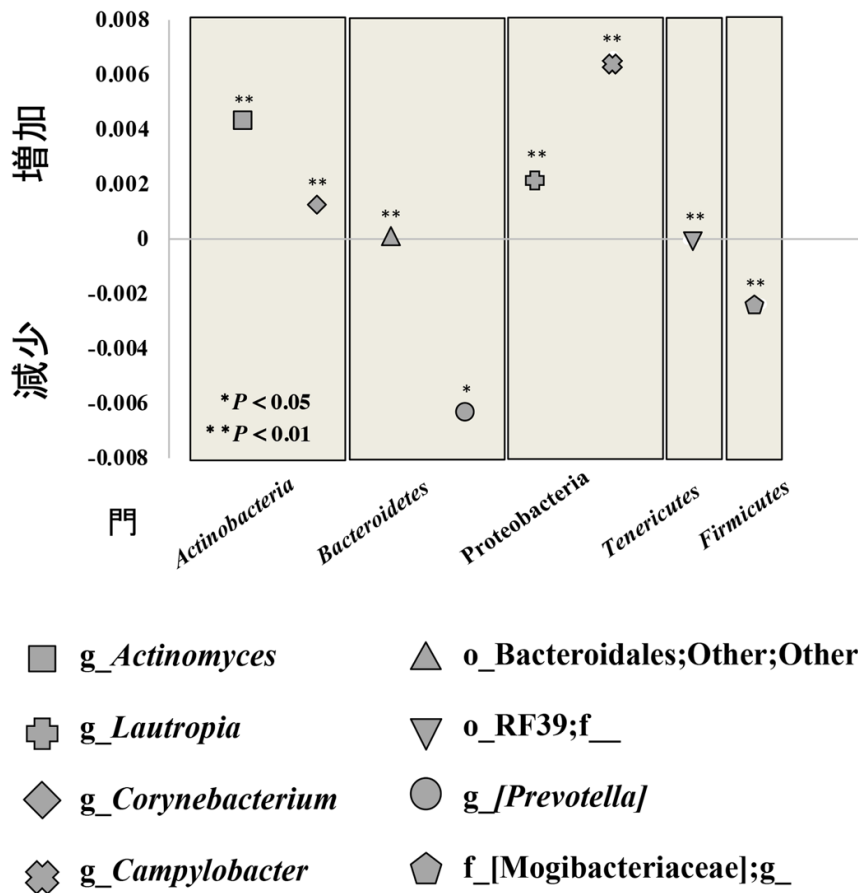


図3 口腔内細菌叢のゲノム解析：菌種組成比解析

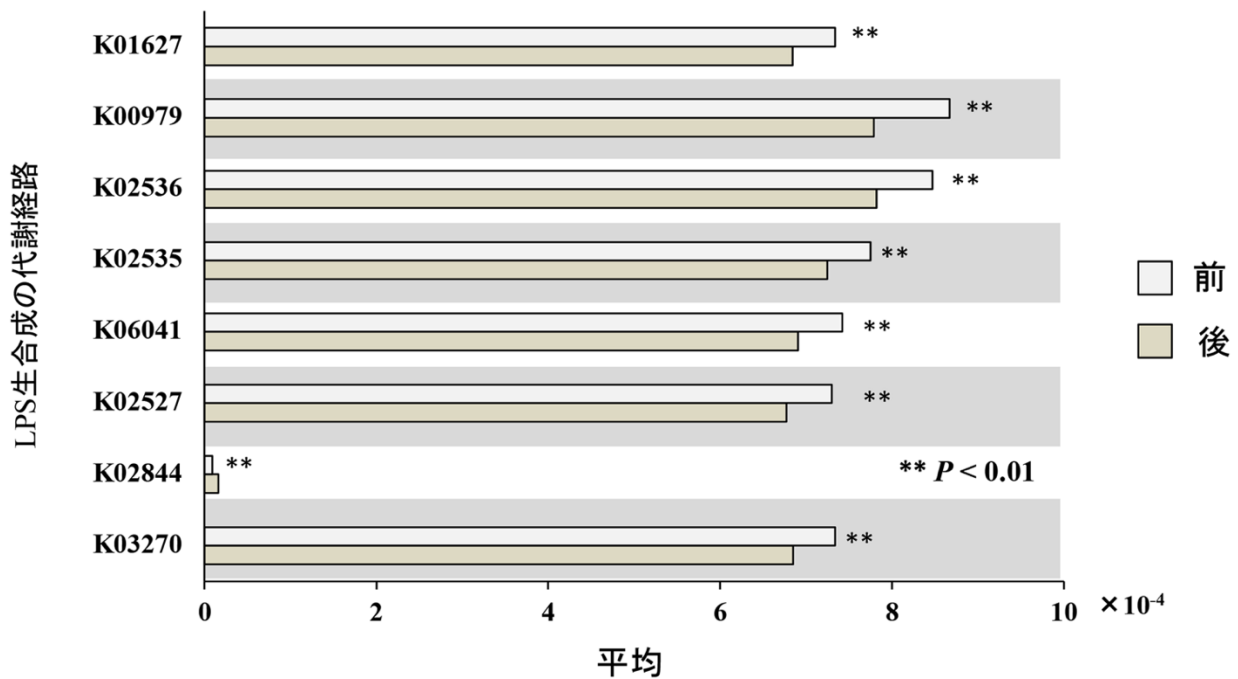


図4 口腔内細菌叢のメタゲノム機能予測解析：LPS 生合成に関わる遺伝子群の変化

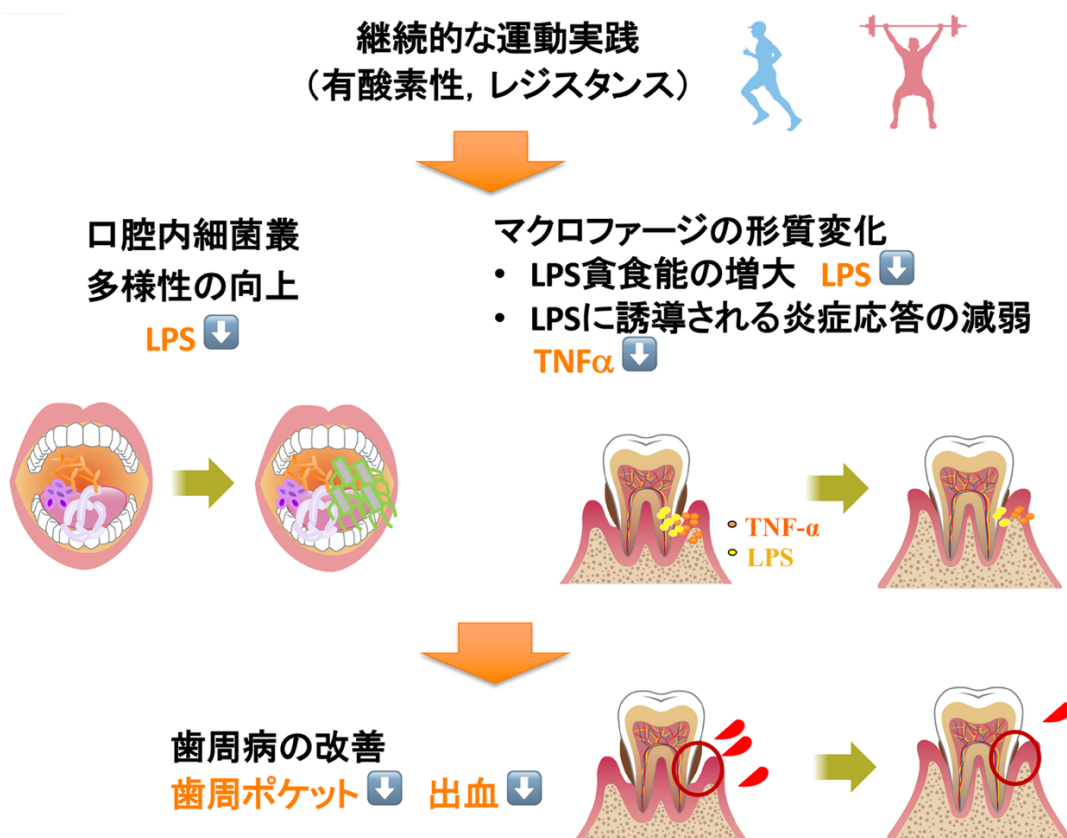


図5 運動療法が歯周病を改善するメカニズム

用語解説

注1) LPS：リポ多糖のことであり、内毒素とも言われる。主としてグラム陰性菌の外膜に存在する多糖から構成される物質。種々の炎症性サイトカインの分泌を促進する作用を持つ。

注2) BMI：体重と身長から算出される肥満度を表す体格指数。

- 注3) TNF- α : 腫瘍壊死因子- α のことであり、代表的な炎症性サイトカインの一つである。
- 注4) IgA : 免疫グロブリンAのことであり、粘膜表面で病原体や毒素に結合し、それらの機能を無効化することによって、ヒトの身体を守る役割を果たしている。
- 注5) 菌数指標 (Observed species) : サンプル中に含まれる菌種の豊富さをカウントしプロットしたもの。
- 注6) 菌種数の期待値 (chao-1 index) : 菌種の豊富さに加え、まれにしか出現しない菌株を考慮してプロットしたもの。
- 注7) 菌の均等度指数 (Shannon index) : 菌種の豊富さに加え、均等度を考慮してプロットしたもの。
- 注8) メタゲノム機能予測解析 : 検体に含まれる細菌叢が持つ遺伝子の機能を予測する解析手法。

研究資金

本研究は科学研究費補助金、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

- 【題名】 Effects of Exercise on the Oral Microbiota and Saliva of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease
(運動はNAFLDを随伴する日本人男性の口腔内細菌叢と唾液成分の異常を改善する)
- 【著者名】 Uchida F, Oh S, Shida T, Suzuki H, Yamagata K, Mizokami Y, Bukawa H, and Shoda J
- 【掲載誌】 International Journal of Environment Research & Public Health
- 【掲載日】 2021年4月9日
- 【DOI】 10.3390/ijerph18073470

問い合わせ先

【研究に関すること】

正田 純一 (しょうだ じゅんいち)
筑波大学医学医療系 医療科学 教授
筑波大学附属病院 つくばスポーツ医学健康科学センター
URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000001611>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室
Tel: 029-853-2040
E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp