

# Effects of periodontal pathogen-induced intestinal dysbiosis on transplant immunity in an allogenic skin graft model

目井, 孝典

<https://hdl.handle.net/2324/6796059>

---

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International

氏名： 目井 孝典

論文名： Effects of periodontal pathogen-induced intestinal dysbiosis on transplant immunity in an allogenic skin graft model

(マウス皮膚移植モデルを用いた歯周病菌誘導腸管ディスバイオシスの移植免疫への影響)

区分： 甲

## 論文内容の要旨

【背景】これまで歯周病は、その原因の一つである歯周病原細菌が直接的または間接的に腸内細菌叢を変化させる（腸管ディスバイオシスを起こさせる）ことで、様々な全身的患を引き起こすことが報告されてきたが、移植免疫に関する影響は不明な点が多い。本研究では、歯周病菌 (*Porphyromonas gingivalis* : *Pg*) 投与によってマウスの腸内細菌叢を変化させ、その後同種異型皮膚移植を行うことで、歯周病菌投与による腸内細菌叢の変化の移植免疫への影響を調べた。

【方法】マウスを、*Pg*を投与する群 (*Pg*群) と投与しないコントロール群の2群に分けた。*Pg*群は抗生剤1週間投与した後に週2回6週間の*Pg*の投与を行い、コントロール群は抗生剤を1週間投与した後にPBSを週2回6週間投与した。その後両群に同種異形皮膚移植を行った。*Pg*投与による腸内細菌叢の変化を評価するため、移植前の糞便中の16S rRNAアンプリコンシークエンス解析と腸管代謝物である短鎖脂肪酸の測定を行った。また、移植前の血中と脾臓の制御性T細胞 (Tregs)/CD4陽性T細胞比をフローサイトメトリーで測定した。さらに*Pg*またはPBSを6週間投与後に皮膚移植を行い、皮膚移植のグラフト生着日数を両群間で比較し、最後に移植後8日目の皮膚グラフトを採取し病理組織学的評価(ヘマトキシリン&エオジン染色)を行った。

【結果】移植前の糞便中の16S rRNAのアンプリコンシークエンス解析では、属レベルで*Pg*群においてコントロール群と比較し4つの菌が有意に増加し、2つの菌が有意に減少していた。また*Pg*群で増加した4つの菌のうち、3つが短鎖脂肪酸産生菌であった。短鎖脂肪酸産生菌の増加と一致し、*Pg*群において糞便中の短鎖脂肪酸の1つである酢酸およびプロピオン酸の濃度が有意に上昇していた ( $p = .040$ ,  $p = .005$ )。またフローサイトメトリーでは、*Pg*群において移植前の血中・脾臓のTregs/CD4陽性T細胞比の有意な上昇を認めた ( $p = .002$ ,  $p < .001$ )。さらに*Pg*またはPBSを6週間投与後に同種異系皮膚移植を行ったところ、*Pg*群において移植した皮膚グラフトの生着日数の有意な延長を認めた ( $p < .001$ )。最後に、移植後8日目の移植皮膚の病理組織学的評価を行ったところ*Pg*群で移植皮膚グラフトへ浸潤する炎症細胞の有意な減少 ( $p < .001$ ) を認めた。

【結語】歯周病菌投与による腸管ディスバイオシスは、腸管代謝物である短鎖脂肪酸の濃度上昇とTregs/CD4陽性T細胞比の上昇を介して移植免疫に影響を及ぼす可能性がある。