



山崎 和久 先生

略歴

1980年 神奈川歯科大学卒業
1985年 新潟大学大学院歯学研究科修了
1985年 新潟大学歯学部附属病院 第二保存科 助手
1986年 クイーンズランド大学（オーストラリア） 研究員（1988年まで）
1996年 日本歯周病学会指導医
1999年 新潟大学歯学部 歯科保存学第二講座 助教授
2004年 新潟大学歯学部 口腔生命福祉学科口腔衛生支援学講座 教授
2007年 日本歯周病学会理事
2010年 新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔保健学分野 教授
2016年 IADR Distinguished Scientist Award for Basic Research in Periodontal Disease
2017年 国際歯科学研究学会（JADR）会長

口-腸連関から考える歯周病と全身の関係

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔保健学分野

山崎 和久

近年、口腔細菌叢の構成異常（dysbiosis）によって引き起こされる歯周病が糖尿病などの代謝性疾患、動脈硬化性疾患、自己免疫疾患、がんなど、様々な疾患のリスクを高めることが疫学研究により明らかになってきた。因果関係を説明するメカニズムとして歯周ポケットから侵入した細菌・細菌産生物による菌血症、局所で産生された炎症性サイトカインの全身への伝播、歯周病原細菌と生体構成成分の分子相同性にに基づく自己免疫応答が挙げられているが、これら生物学的メカニズムに関するエビデンスは決して十分とは言えない。

一方、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患、動脈硬化症、関節リウマチなど多様な疾患が腸内細菌叢のdysbiosisと関連するという報告が蓄積されており、口腔細菌叢と腸内細菌叢の関係を強く想起させることとなった。歯周病原細菌を含むdysbiosisに陥った口腔細菌を恒常的に飲み込むことで腸内細菌のバランスが崩れ、有害細菌の比率が高まると同時に有害な代謝物が増加する状況が作られる、また腸管免疫系がTh1あるいはTh17が優勢になることで軽微ではあるものの全身的な炎症を惹起すると仮定すると、歯周病による様々な疾患リスクの増加に対する因果関係が合理的に説明できることになる。

そこで我々は、まずC57BL/6マウスに代表的なヒト歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* W83株を口腔から繰り返し投与し、回腸内容物、糞便の細菌叢を網羅的に解析するとともに糖代謝、脂肪組織、肝臓の炎症性変化、遺伝子発現変動について解析した。

その結果、*P. gingivalis*口腔投与に伴って、腸内細菌叢のバランスが変化することが明らかになったが、同時に *P. gingivalis*の腸管内への定着・増殖によるものではないことも示された。*P. gingivalis*投与群では脂肪、肝臓における炎症性サイトカイン遺伝子、インスリン抵抗性関連の発現上昇が認められたが、これらの変化は腸管におけるタイト結合タンパク遺伝子発現の低下とそれに随伴する血中エンドトキシンレベルの上昇に起因すると考えられた。こうした変化は *P. gingivalis*をわずか1回投与するだけでも誘導されることも明らかになった。さらに、その後の解析で腸管免疫系のバランスにも影響を与えることが明らかになり、コラーゲン誘導関節炎モデルマウスを用いた実験では *P. gingivalis*投与により関節炎の重症化が認められた。このモデルにおいても腸内細菌の変化が認められ、同時に腸管免疫系のTh17優勢へのシフトと血中IL-17の有意な上昇も明らかになった。

このように、マウスにおける *P. gingivalis*口腔投与の実験結果は、従来の仮説では十分に説明することができなかった歯周病と全身疾患の関連の因果関係を説明するのにきわめて合理的な生物学的分子基盤を提供するのみならず、口腔の健康が全身の健康に直結していることを改めて認識させてくれる。

現在実際の歯周炎患者における口腔細菌叢と腸内細菌叢の解析も進めており、口腔と腸管の興味深い関連を示す結果が得られつつある。



大毛 宏喜 先生

略歴

1991年 広島大学医学部卒業，同第一外科入局
2002年 ミネソタ大学大腸外科留学
2004年 広島大学大学院外科学助教
2010年 広島大学病院感染症科教授

炎症性腸疾患と腸内細菌との関わり

広島大学病院感染症科
大毛 宏喜

潰瘍性大腸炎やクローン病のような炎症性腸疾患では，以前から消化管内の細菌が病因に関与していると考えられてきた。炎症性腸疾患の一部の病態に対して，抗菌薬が有効な場合があることが根拠である。例えば潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘手術後に，肛門に吻合する小腸に回腸囊炎という炎症をきたす場合がある。全く同じ術式を行う大腸腺腫症では回腸囊炎を発症しないこと，metronidazoleやciprofloxacinなどの抗菌薬内服が著効することから，回腸囊炎には特定の菌種が関与していると推察された。しかしこれまで数多くの研究がなされたにもかかわらず，発症の要因となる特定の細菌は同定できていない。

菌種ではなく，特定の物質を産生する菌のグループで検討した結果，回腸囊炎では硫化水素の産生量が有意に増加しており，抗菌薬内服によって産生が抑制されることが明らかになった。つまり菌そのものではなく，代謝産物が粘膜の炎症に関与している可能性がある。近年の新しい細菌叢解析手法の発達により，炎症性腸疾患における腸管内細菌の研究は急速に進んでいる。メタゲノム解析では機能による分類を行うことで，多数の菌が存在する消化管内の様子を推察することが可能になってきた。また従来の培養法では同定困難であった菌種の存在も明らかになってきている。炎症性腸疾患は消化管内の何らかの抗原刺激に対する粘膜および粘膜下層の免疫応答に炎症の原因がある。今後の研究により，消化管内の菌種もしくは物質と，免疫応答の異常が明らかになれば，治療もしくは予防につながる事が期待される。

加えて炎症性腸疾患では口腔内のアフタなど，口腔内病変の合併をしばしば経験し，何らかの細菌の関与が示唆されている。細菌のリザーバーである口腔内が，消化管の炎症に影響を及ぼしている可能性は高い。しかし炎症性腸疾患における口腔内細菌の研究は決して多くない。患者数が増加し続けている炎症性腸疾患での口腔内研究の進歩が望まれる。



仲野 和彦 先生

略歴

1996年 3 月 大阪大学歯学部卒業
1996年 4 月 大阪大学歯学部研究生
1996年 6 月 大阪大学歯学部附属病院研修医（小児歯科）
1997年 4 月 大阪大学歯学部附属病院医員（小児歯科）
2002年11月 大阪大学博士（歯学）取得
2003年12月 大阪大学歯学部附属病院小児歯科助手
2007年 5 月 大阪大学歯学部附属病院小児歯科講師
2011年10月 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室准教授
2014年 8 月 大阪大学大学院歯学研究科小児歯科学教室教授
現在に至る

コラーゲン結合タンパクを発現する *Streptococcus mutans* の 全身への影響

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座 小児歯科学教室
仲野 和彦

歯科の二大疾患は齲蝕と歯周病であり、それぞれに関連する口腔細菌が引き起こす感染症として認知されている。齲蝕は主にグラム陽性通性嫌気性菌であるミュータンスレンサ球菌によって引き起こされる。ヒトにおけるミュータンスレンサ球菌としては *Streptococcus mutans* が主要な菌種であり、その約1~2割の株において菌体表層にコラーゲン結合タンパクを発現していることが分かっている。

拔牙等の観血的歯科治療によって生じる菌血症は広く知られるところであり、患者血液から分離される主要な菌種は口腔レンサ球菌である。実際に、心臓血管外科において心臓弁置換術および大動脈瘤摘出術の際に除去された検体を供与いただきPCR法を用いて検討した結果、各細菌種の存在が確認されたが、*S. mutans* のDNAの検出率が最大であった。

感染性心内膜炎の起炎菌としては、口腔レンサ球菌のうち *Streptococcus sanguinis* など *mitis* グループの菌種がよく報告されているが、*S. mutans* もその1つとして知られている。ラットの心臓弁に人工的に傷害を与えた感染性心内膜炎モデルにおいて、コラーゲン結合タンパク陽性の *S. mutans* 株を頸静脈より投与すると、多数の菌の心臓弁への付着が認められた。実際に、*S. mutans* が関連する感染性心内膜炎の症例における弁検体では、コラーゲン結合タンパクをコードする遺伝子が多く検出されるため、病原メカニズムに関与する菌体表層タンパクであることが考えられる。

感染性心内膜炎の主要な合併症として脳出血が知られている。脳出血モデルの1つであるマウス中大脳傷害モデルにおいて、コラーゲン結合タンパク陽性株を頸静脈より投与すると、傷害を与えた側の脳でのみ著しい出血が誘発された。この現象は、コラーゲン結合タンパク陽性株が血液中に侵入した際に、傷害を受けている内皮に結合して血小板の凝集を妨げることで生じる可能性が考えられた。また、脳出血を発症した患者の口腔には、コラーゲン結合タンパクを発現している *S. mutans* 株が多く存在しており、脳のMRI画像で観察できる微小出血の跡も多いことも明らかになった。

前述のマウスモデルにおいて、コラーゲン結合タンパク陽性株を投与したマウスの腸において重度の炎症を呈していることが明らかになった。そこで、ヒトにおける潰瘍性大腸炎と類似した所見を示すマウス腸炎モデルにおいて、コラーゲン結合タンパク陽性株を頸静脈より投与すると、腸炎悪化の所見が認められた。この現象は、血液中に侵入したコラーゲン結合タンパク陽性株が肝臓実質細胞に取り込まれることによって INF- γ などのサイトカインを産生されることで免疫機構の不均衡を引き起こすことによって生じることが示唆された。

これまでの研究から、主要な齲蝕原性細菌である *S. mutans* のうちコラーゲン結合タンパク陽性株が何らかの原因で血液中に侵入すると、様々な全身疾患を引き起こす可能性が示された。今後、各種疾患を扱う臨床医との連携を強化して、臨床応用につながる知見を得たいと考えている。



大野 博司 先生

略歴

1983年千葉大学医学部を卒業し、千葉大学医学部麻酔学教室入局。1987年千葉大学大学院医学研究科に入学し、免疫学、特にT細胞受容体の構造と機能の研究に従事。1991年同修了、医学博士。千葉大学医学部助手、助教授を経て1999年金沢大学がん研究所教授。腸管免疫学の研究に従事。2004年理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー。2013年より現職。

2015年度第20回安藤百福賞大賞受賞。2016年度第53回ベルツ賞（2等賞）受賞。

統合オミクス手法による腸内細菌叢研究

国立研究開発法人理化学研究所統合生命医科学研究センター粘膜システム研究グループ・
神奈川県立産業技術総合研究所「腸内細菌叢」プロジェクト
大野 博司

ヒトを含む動物の腸内には膨大な数の細菌が棲息しており、腸内細菌叢と総称される。特にヒト大腸に共生する細菌数は40兆個以上と、ヒトのからだを形成する体細胞数約30兆個よりも多い。さらに、その遺伝子は集団として約60万とヒトの約2万を悠に凌駕し、複雑な代謝系を構築して様々な代謝物を産生し、われわれ宿主の生理・病理に多大な影響を及ぼしている。

近年のメタゲノム解析をはじめとする解析技術の進歩と共に、炎症性腸疾患などの消化器疾患に限らず、糖尿病や動脈硬化症などの代謝・循環器疾患、アレルギーや自己免疫疾患などの免疫疾患、さらには自閉症スペクトラムなどの脳神経疾患で腸内細菌叢の正常からの逸脱（dysbiosis）が見られること、さらに、dysbiosisは単に疾患の結果ではなく疾患の発症要因となり得ることや、dysbiosisの是正が疾患の治療・予防効果をもたらすことも明らかとなりつつある。

演者らは宿主－腸内細菌相互作用を分子レベルで理解するために、網羅的遺伝子解析手法である（メタ）ゲノムに加え、網羅的遺伝子発現調節解析であるエピゲノム、網羅的遺伝子発現解析である（メタ）トランスクリプトーム、網羅的代謝物定量解析であるメタボロームといった、異なる階層の網羅的解析を組み合わせた「統合オミクス手法」を提唱してきた。その結果、無菌マウスのモデル系を用いて、ビフィズス菌が産生する酢酸が大腸上皮の遺伝子発現状態を変化させることにより腸管出血性大腸菌O157による感染死を予防することを見いだした。また、腸内細菌が産生する酪酸が、ヒストン脱アセチル化酵素阻害によるエピゲノム制御を介して大腸での制御性T細胞の分化を促進することも明らかにした。さらに、自己免疫性の脱髄疾患である多発性硬化症と腸内細菌の関係について、多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎を用いた解析から、小腸に存在する細菌がその発症に大きく関与していることを示唆する知見を得ている。このように、統合オミクス手法は宿主－腸内細菌相互作用を理解するのに適した手法である。