



中島 淳 先生

略歴

平成元年 大阪大学卒業
平成元年～4年 社会保険中央総合病院内科
平成9年 東京大学第三内科助手
平成10年 ハーバード大学客員研究員
平成13年 横浜市立大学第三内科講師
平成26年 横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学教室主任教授
現在に至る

歯周病と消化器疾患

横浜市立大学大学院医学研究科肝胆膵消化器病学教室
中島 淳, 日暮 琢磨, 松浦 哲也, 吉原 勉, 米田 正人

近年歯周病と糖尿病や肥満などの生活習慣病との関連が多く報告され、その分子機序などが詳細に解析されてきている。消化器疾患と歯周病との関連でも多くの報告があるが今回は近年患者が増加している非アルコール性脂肪肝炎と大腸がんとの関連に焦点を当てて我々の研究を紹介したい。

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) と歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)

我々はNAFLD患者で歯周病の治療後肝機能が著明に改善した症例を契機に患者口腔内細菌の解析を行ったところNAFLD患者では有意に*P. gingivalis* のが多く、NAFLD患者で検出された*P. gingivalis*の約95%が高病原性株であった。我々はマウスNAFLDモデルを用いて解析したところ*P. gingivalis*の投与で肝機能の悪化を認めた。また患者に歯科治療を行うことで有意に肝機能が改善されたことから本疾患においては歯周病の管理治療が一つの選択肢になりうることを示した (Yoneda M, Nakajima A et al BMC Gastroenterology)。

大腸がん *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)

大腸がんはがん種別死因で上位を占めるがんで欧米で多くわが国も例外ではない、これまでその発がんに関しては肥満や食事要因さらには遺伝背景などが報告されてきたが近年*F. nucleatum*が発がんに関与しているという報告が多数なされている。*F. nucleatum*は歯周病菌であるが口腔内疾患と大腸がんとの切り口で検討した報告は非常に少ない。我々は大腸がん患者の口腔内細菌と大腸がん局所の細菌を内視鏡検査で採取して比較検討したところ口腔内と大腸がん局所では同一遺伝子を持った*F. nucleatum*がいることを見つけた報告した (Higurashi T et al. Gut, 2018)。この結果は大腸がん局所の*F. nucleatum*は歯周病菌である*F. nucleatum*が消化管を経由してあるいは血行性に大腸に到達して発がんを促進する可能性を示唆しており注目を集めている。

今回は以上2つの消化器疾患と歯周病に関して我々の研究を紹介したい。



福田 真嗣 先生

略歴

2006年明治大学大学院農学研究科博士課程を修了後、理化学研究所基礎科学特別研究員などを経て、2012年より慶應義塾大学先端生命科学研究科特任准教授。2019年同特任教授。2016年より筑波大学医学医療系客員教授、2017年より神奈川県立産業技術総合研究所グループリーダー、2019年よりマレーシア工科大学客員教授、JST ERATO副研究総括を兼任。2013年文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞。2015年文部科学省科学技術・学術政策研究所「科学技術への顕著な貢献2015」に選定。同年、第1回バイオサイエンスグランプリにて、ビジネスプラン「便から生み出す健康社会」で最優秀賞を受賞し、株式会社メタジェンを設立。代表取締役社長CEOに就任。2019年に経済産業省を中心とした官民が推進するスタートアップ育成支援プログラム「J-Startup」に選定。専門は腸内環境制御学、統合オミクス科学。著書に「もっとよくわかる！腸内細菌叢」（羊土社）。

消化管内細菌叢がもたらす生体恒常性と疾患

慶應義塾大学先端生命科学研究科／神奈川県立産業技術総合研究所／筑波大学医学医療系／メタジェン
福田 真嗣

ヒトの消化管内にはおよそ1000種類で40兆個にもおよぶとされる細菌群が生息しており、これらの集団（細菌叢と呼ぶ）は宿主細胞と密接に相互作用することで、複雑な微生物生態系を形成している。特に腸内には多種多様な細菌が生息しており、産生する栄養素や代謝物質、さらにはその構成成分を介してヒトの健康維持に寄与することが知られている。一方、薬剤摂取やストレス、あるいはライフスタイルや食習慣の変化など、様々な環境要因により腸内細菌叢のバランスが崩れると、大腸癌や炎症性腸疾患といった腸そのものの疾患に加えて、自己免疫疾患や代謝疾患といった全身性疾患に繋がることも報告されている。従ってその重要性から、腸内細菌叢は異種生物で構成される体内における「もう一つの臓器」とも捉えられる。われわれはこれまでに、腸内細菌叢の遺伝子情報と代謝動態に着目したメタボロゲノミクスアプローチを開発し、腸内細菌叢から産生される短鎖脂肪酸である酢酸や酪酸が、それぞれ腸管上皮細胞のバリア機能を高めて腸管感染症を予防することや、免疫応答を抑制する制御性T細胞の分化誘導を促進することで、大腸炎を抑制することを明らかにした。他にも、腸管感染症の予防には腸内細菌叢由来コハク酸を介した腸内細菌叢の成熟化が重要であることや、早期大腸がん患者の便から口腔内細菌が特徴的に検出されることを見出し、それらに基づく早期大腸がん診断基盤技術も開発した。このように腸内細菌叢やその代謝物質が生体恒常性維持に重要な役割を担うことが明らかとなったことから、本研究成果を社会実装する目的で、慶應義塾大学と東京工業大学とのジョイントベンチャーとして株式会社メタジェンを設立した。本発表では、「層別化」をキーワードに、個々人で異なる腸内環境の特徴を見出し、それらに基づく食習慣の改善や適切なサプリメント開発、さらには創薬など、腸内環境に基づく新たな健康維持、疾患予防・治療基盤技術の創出に向けたわれわれの取り組みについて紹介する。



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
- 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）
- 1988年 新潟大学歯学部附属病院第二保存科 講師
- 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
- 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

役職等

- 国際歯科研究学会日本部会理事（2017年—2018年会長）
- 日本歯周病学会常任理事（医療委員会委員長）

受賞

- 2016年 IADR Distinguished Scientist Award for Research in Periodontal Disease
- 令和元年度日本歯科医学会会長賞（研究部門）

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 dysbiosis（細菌叢の構成異常）が、肝硬変、すい臓がん、大腸がん、炎症性腸疾患など様々な疾患と関連することが報告され、口腔細菌叢と全身の健康の関心に注目が集まっている。また、口腔細菌叢の 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。これまで歯周病とそれら疾患の因果関係を説明するメカニズムとして菌血症、炎症性サイトカイン、分子相同性に基づく自己免疫応答が挙げられている。しかし、生物学的メカニズムに関するエビデンスは十分とは言えない。一方、歯周病が関連すると報告されている疾患の多くは腸内細菌叢の dysbiosis と関連するという報告が蓄積されている。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り、有害物質が増加する状況が作られ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。

我々はマウスを用いた一連の実験により代表的なヒト歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* が腸内細菌叢を変動させ、腸管のバリア機能の低下、軽度菌血症を誘導することを初めて報告した。*P. gingivalis* 口腔投与モデルマウスにおける耐糖能異常や脂肪・肝臓における炎症性変化は腸内環境に影響を与えた結果であることが強く示唆された。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関節リウマチとの関連メカニズムを示唆するデータも得られている。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みならず、口腔細菌叢の全身への影響についての生物学的分子基盤を提供すると考える。

本講演ではこれまでの我々のデータと文献を基に歯周病と全身疾患の新たな関連メカニズムを提示し、一緒にディスカッションしたい。