
第 320 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2015 年 4 月 24 日(金) 18 時 00 分～19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 山崎 和久 氏(新潟大学大学院医歯学総合研究科

口腔保健学分野・教授)

タイトル: 口腔細菌による腸内細菌叢の変化と代謝に及ぼす影響

近年、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、動脈硬化性疾患など、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菌血症、炎症性サイトカイン、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、エビデンスは乏しい。

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* とも関連するという報告が蓄積されている。生理的環境では腸内細菌は食物の消化・吸収に関係するばかりでなく有害細菌の増殖を阻止するとともに腸管免疫の調節を介して全身の免疫応答にも関与する。腸内細菌のバランスが崩れ、有害菌が増加するとそれらの細菌によって生成される腐敗産物、細菌毒素、発がん物質などの有害物質は腸管自体を直接傷害するのみならず、バリア機能の低下した腸上皮間隙から体内に吸収され、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、血管などの様々な組織に障害を与える。

口腔プロバイティクスの例で見られるように、口腔から摂取した細菌は腸内細菌叢に影響を与え得る。また、口腔細菌叢と腸内細菌叢は構成が大きく異なることが知られている歯周病原細菌を毎日大量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 C57BL/6 マウスに代表的なヒト歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* W83 株を口腔から投与し、回腸細菌叢を 16S sRNA 遺伝子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。

P. gingivalis 口腔投与は腸内細菌叢のバランスを変化させ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明らかになった。*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、これらの変化は遠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。

Matsumoto Dental University
Graduate School of Oral Medicine

1780 Gobara, Hirooka, Shiojiri,
Nagano 399-0781, Japan

歯周病原細菌である *P. gingivalis* を口腔から投与するモデルにおいて、肥満モデルや糖尿病モデルマウスで見られるのと同様、腸内細菌叢が変動し、血中内毒素レベルが上昇することが明らかになった。腸内細菌叢の変化は動脈硬化症、糖尿病、関節リウマチ、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満など歯周病が関連する疾患のリスクファクターであることが明らかになってきている。大量に飲み込まれる歯周病原細菌が腸内細菌叢を変動させるというマウスにおける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合理的な生物学的分子基盤を提供する。

担当:健康増進口腔科学講座 吉成 伸夫