

サテライトシンポジウム4 (SS4)

基礎と臨床を繋ぐ研究を求めて -口腔細菌研究の未来を見据えて-

企画: 上西秀則(福岡歯科大学 歯学部 感染生物)
高橋信博(東北大学 大学院歯学研究科 口腔生化学)
中澤 太(北海道医療大学 歯学部 口腔細菌)
前田伸子(鶴見大学 歯学部 口腔細菌)

日時: 9月23日(火) 10:30~12:00

会場: B会場 (TOC 有明コンベンションホール W-3,4)

SS4-1. 基調講演: 口腔細菌研究におけるトランスレーショナルリサーチ

石原 和幸(東京歯科大学 微生物学講座)

SS4-2. 嫌気性菌が惹起する炎症反応に対する bisphosphonate の増強作用と窒素非含有薬の併用による抑制効果

鄧 雪¹、玉井 利代子¹、遠藤 康男²、清浦 有祐¹(¹奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座、²東北大学歯学研究科口腔分子制御学分野)

SS4-3. バクテリオシンによる口腔細菌の生存戦略

永尾 潤一¹、上西 秀則¹、中山 二郎²、園元 謙二²(¹福岡歯科大 機能生物化学 感染生物、²九大院・農・生資環)

SS4-4. *Tannerella forsythia*由来Forsythia detaching factor: FDFの分離及び 歯肉溝滲出液中に存在する抗FDF抗体価と歯周炎の病態との関連性の解析

大西 英知^{1,2}、荒川 真一^{1,2}、中島 琢磨²、和泉 雄一¹(東京医科歯科大学大学院 ¹歯周病学分野、²分子腫瘍学分野)

SS4-5. 歯周病原菌代謝産物・短鎖脂肪酸の *Actinomyces naeslundii* バイオフィルム形成におよぼす影響

米田早織¹、河原井武人¹、佐伯洋二²、津金貴則²、泉福英信¹、落合邦康³(¹国立感染症研究所細菌第一部、²榊ロッセ 中央研究所、³日本大学歯学部細菌学)

SS4-6. 細菌代謝コントロールによる口腔疾患予防戦略ーフッ化物が有する静菌作用とその生化学的メカニズムー

中條和子、土門ひと美、川嶋順子、柳下陽子、高橋信博 (東北大学大学院歯学研究科 口腔生化学分野)

SS4-7. 口腔フローラのバランスと口腔の健康状態との関連性

竹下 徹¹、中野善夫¹、安井雅樹¹、熊谷崇²、山下喜久¹(¹九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座口腔予防科学分野、²日吉歯科診療所)

SS4-1. 基調講演：口腔細菌研究におけるトランスレーショナルリサーチ

石原和幸(東京歯科大学 微生物学講座)

細菌学は、抗生物質、ワクチンの開発によって多くの感染症の脅威を克服してきた。従来、基礎研究の臨床応用は、観察や経験を基に、科学的な実証や疫学的解析による病因の解明という手法で行われてきた。分子生物学の進歩は、ヒトをはじめとするさまざまな生物のゲノムシーケンスを明らかにし、ゲノムから臨床応用へという新しい方向性を生み出した。現在では、ゲノムシーケンスをもとに疾患の遺伝子を見つけ出しそこから疾患の治療法へというゲノムからの治療へのアプローチを行うことが増えてきている。

口腔内細菌叢は、多種の細菌によって構成され、口腔の 2 大疾患である齲蝕、歯周病は複数の細菌によるバイオフィルム感染症である。そのため、単独の菌の侵入阻止と排除を目的とする一般の細菌学における対処法同じ方法論ではその対処が困難である。そのため、口腔細菌の基礎研究では、病因の解明の進行に比べて臨床への応用は少ない。しかし、口腔細菌においてもゲノム解析が進み Human Oral Microbiome Database をはじめとするゲノム情報のデータベースが構築され新しい方向性が可能になりつつある。それをふまえ、従来までに行われてきた研究の臨床への応用の事例と、今後の translational research の方向性、さらには、それを行うためには何が必要かについて考えてみたい。

SS4-2. 嫌気性菌が惹起する炎症反応に対する bisphosphonate の増強作用と窒素非含有薬の併用による抑制効果

鄧 雪¹、玉井 利代子¹、遠藤 康男²、清浦 有祐¹(¹奥羽大学歯学部口腔病態解析制御学講座、²東北大学歯学研究科口腔分子制御学分野)

骨粗鬆症治療薬の窒素含有 bisphosphonates (NBP) は炎症性副作用があり、顎骨骨髓炎や顎骨壊死をおこす。本研究では、口腔嫌気性細菌 *Porphyromonas gingivalis* による炎症性サイトカイン産生に及ぼす BP の影響について検討した。その結果、代表的な NBP である alendronate (ALD) は細菌によるマクロファージの IL-1 β 産生を増加した。一方、窒素非含有 BP の clodronate (CLO) は ALD による IL-1 β 産生増加を抑制した。また、マクロファージ内の caspase-1 は ALD で活性化された。さらに、caspase-1 inhibitor は ALD と細菌による IL-1 β 産生増加を抑制した。

以上の結果から、ALD は caspase-1 活性化を介して口腔嫌気性細菌による IL-1 β 産生を促進することが明らかになった。この IL-1 β 産生増強は顎骨骨髓炎の発症に関与すると考えられる。さらに、CLO が ALD の IL-1 β 促進効果を抑制することは、これらの BP の併用が NBP の炎症性副作用を抑制する可能性を示唆する。

SS4-3. バクテリオシンによる口腔細菌の生存戦略

永尾 潤一¹、上西 秀則¹、中山 二郎²、園元 謙二²(¹福岡歯科大 機能生物化学 感染生物、²九大院・農・生資環)

う蝕や歯周病といった口腔疾患は、微生物叢（口腔フローラ）によって惹起される。口腔フローラの形成や変遷において、細菌は様々な共生や拮抗の関係を成立させていると考えられる。拮抗現象の一つとして、*Streptococcus mutans* など数種の口腔細菌はバクテリオシンと呼ばれる抗菌性のタンパク質・ペプチドを産生することが知られている。バクテリオシンは、口腔内で拮抗する菌を攻撃することで、優先的な定着およびフローラの形成・変遷に関与していると考えられる。

微生物叢は口腔だけでなく腸管などヒトや動物のいたる所に存在するが、他方で生体以外の環境にも存在する。日本の伝統的発酵食品であるぬか床もその一つである。演者らは、ぬか床から分離された *Staphylococcus warneri* ISK-1 が新規なバクテリオシンである nukacin ISK-1 を産生することを見出し、その生合成、作用機作、自己耐性のメカニズムを分子生物学的に解析してきた。本講演ではバクテリオシンの一例として nukacin ISK-1 の研究成果を紹介すると共に、口腔細菌が産生するバクテリオシンや、バクテリオシンによる口腔フローラのコントロールの可能性についても考察したい。

SS4-4. *Tannerella forsythia*由来Forsythia detaching factor : FDFの分離及び 歯肉溝滲出液中に存在する抗FDF抗体価と歯周炎の病態との関連性の解析

大西 英知^{1,2}、荒川 真一^{1,2}、中島 琢磨²、和泉 雄一¹(東京医科歯科大学大学院¹歯周病学分野、²分子腫瘍学分野)

歯周病原細菌の病原因子は数多く報告されているが、どの因子が歯周炎の発症・進行に関わっているのか明確ではない。*Tannerella forsythia* (T.f.)はRed complexの1菌種であり、重度な慢性歯周炎、侵襲性歯周炎患者の歯周ポケットから検出され歯周炎の発症・進行に関わっていることが明らかになっている。現在、本菌の病原因子としてBspA、Lipoprotein、PrtHなどが報告されている。我々は本菌における病原因子として Sialidaseをコードする遺伝子をクローニングし、またFDF (Forsythia detaching factor) の分離、精製を行い報告した。今回我々はFDFに焦点を絞り、基礎的研究として宿主細胞に対する作用を検討し、臨床的研究として歯肉溝滲出液中の抗FDF抗体価をELISA法により定量し、歯周炎の病態との関連性について解析した。将来的には他の検査結果と併せて歯周病の診断、治療、予後の判定をより正確かつ簡易に行うことが可能になると予想される。

SS4-5. 歯周病原菌代謝産物・短鎖脂肪酸の *Actinomyces naeslundii* バイオフィルム形成におよぼす影響

米田早織¹、河原井武人¹、佐伯洋二²、津金貴則²、泉福英信¹、落合邦康³ (¹国立感染症研究所 細菌第一部、²㈱ロッテ 中央研究所、³日本大学歯学部細菌学)

齲蝕及び歯周病は、多菌種の細菌による口腔内バイオフィルム(BF)が口腔の環境因子や細菌間相互作用により病原性BFに遷移し発症する。歯肉縁上・縁下の境界部においては、細菌間相互作用が複雑に関与し病原性BFへ遷移すると考えられるが、その機序は解明されていない。歯周病原性嫌気性グラム陰性桿菌が大量に産生する短鎖脂肪酸(SCFA)は、多くの細胞に様々な影響を与えるが、微生物に対する影響は検討されていない。今回我々は、短鎖脂肪酸が *Actinomyces naeslundii* のBF形成に及ぼす影響を検討した。その結果、*A. naeslundii* のBF形成量は、0.78 ~6.25 mMの各短鎖脂肪酸存在下において著しく増加し、特に酪酸(6.25 mM濃度添加時)においてその効果が顕著であった。この酪酸のBF形成促進効果に関与する遺伝子発現を検討した所、2個のストレス蛋白の遺伝子がこの効果に関与していることが明らかとなった。これらの結果から短鎖脂肪酸は、病原性BFへの遷移に関わる細菌間相互作用因子である可能性が考えられた。

SS4-6. 細菌代謝コントロールによる口腔疾患予防戦略ーフッ化物が有する静菌作用とその生化学的メカニズムー

中條和子、土門ひと美、川嶋順子、柳下陽子、高橋信博 (東北大学大学院歯学研究科 口腔生化学分野)

口腔は常に外界と接触する環境にあり、多様で膨大な数の微生物が棲み着く。口腔は宿主(ヒト)とパラサイト(細菌)が共生する一種の生態系を形作るが、一旦健康な口腔生態系のバランスが崩れると、齲蝕や歯周病に発展し、重篤な場合には抗菌剤による治療を要する。しかし、予防のために抗菌剤を使用することは口腔生態系のバランスを崩す恐れがある。そこで我々は、パラサイトの増殖や病原性発現に必要な代謝系をコントロールすることで静菌的にヒトとパラサイトとの共生を図り、プラーク性口腔疾患を予防する方策を模索している。フッ化物はパラサイトの糖代謝を抑制しうる物質であり、齲蝕予防剤のひとつとして広く用いられている。しかし、フッ化物は歯質強化に代表される宿主側への効果が強調されているのに対し、口腔パラサイトへの効果はあまり知られていない上、未だ不明な点が多い。そこで今回は、フッ化物が口腔パラサイトの糖代謝へ及ぼす影響について、*in vitro* と *in vivo* における我々の研究結果を紹介しながら、フッ化物の静菌作用と生化学的メカニズムについて考察し、細菌の代謝コントロールによる口腔疾患予防の可能性について議論したい。

SS4-7. 口腔フローラのバランスと口腔の健康状態との関連性

竹下 徹¹、中野善夫¹、安井雅樹¹、熊谷崇²、山下喜久¹(¹九州大学大学院歯学研究院
口腔保健推進学講座口腔予防科学分野、²日吉歯科診療所)

う蝕や歯周病などの口腔疾患が口腔細菌を原因とすることは周知の事実である。しかし、口腔内には膨大な数の細菌が複雑な相互作用に基づく生態系を構築しており、コッホの原則に基づいた古典的な細菌感染症の概念では、口腔疾患と口腔細菌の関係を明らかにすることは難しい。近年、DNAを用いた分子生物学的手法の進歩により、細菌群集の全体像を把握することが可能になってきたが、多様なパターンを示す口腔フローラと疾患との関係を明らかにするには、大規模集団における菌叢比較解析が必要であり、口腔疾患に特徴的な細菌構成は未だ明らかになっていない。そこで今回、我々は40歳以下の200名を対象としてTerminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP)法を用いた口腔細菌叢の分析を行い、口腔の健康状態と関連性のある常在細菌叢が存在することを明らかにした。さらにその細菌叢の特徴について詳細を報告する。